

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1905

THÈSE

N°

139

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 19 Janvier 1905, à 1 heure

PAR

Auguste GAUTHERIN

LA CAFÉINE ET LA THÉOCINE

LEUR ACTION ÉLECTIVE SUR LE SYSTÈME MUSCULAIRE
LEURS INCONVÉNIENTS, LEURS DANGERS

Président : M. POUCHET, Professeur

*Juges : MM. { BUDIN { Professeurs
 { POIRIER {
 { VAQUEZ, Agrégé*

LE CANDIDAT RÉPONDRA AUX DIFFÉRENTES QUESTIONS QUI LUI SERONT FAITES
SUR LES DIFFÉRENTES PARTIES DE L'ENSEIGNEMENT MÉDICAL

PARIS

OCTAVE DOIN, ÉDITEUR

8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1905

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen..... M. DEBOVE

PROFESSEURS :

MM.

Anatomie.....	POIRIER
Physiologie.....	CH. RICHET
Physique médicale.....	GARIEL
Chimie organique et chimie générale.....	GAUTIER
Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD
Pathologie médicale.....	HUTINEL
	BRISSAUD
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE
Anatomie pathologique.....	CORNIL
Histologie.....	MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils.....	RECLUS
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET
Thérapeutique.....	GILBERT
Hygiène.....	CHANTEMESSE
Médecine légale.....	BROUARDEL
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	DEJERINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER
	HAYEM
Clinique médicale.....	DIEULAFOY
	DEBOVE
	LANDOUZY
	GRANCHER
Maladies des enfants.....	JOFFROY
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	RAYMOND
Clinique des maladies du système nerveux.....	LE DENTU
	TILLAUX
Clinique chirurgicale.....	TERRIER
	BERGER
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GUYON
Clinique d'accouchements.....	BUDIN
	PINARD
Clinique gynécologique.....	POZZI
Clinique de chirurgie infantile.....	KIRMISSON

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY	DESGREZ	LAUNOIS	POTOCKI
BALTHAZARD	DUPRÉ	LEGRY	PROUST
BRANCA	DUVAL	LEGUEU	RENON
BEZANÇON	FAURE	LEPAGE	RICHAUD
BRINDEAU	GOSSET	MACAIGNE	RIEFFEL
BROCA (ANDRÉ)	GOUGET	MAILLARD	TEISSIER
CARNOT	GUIART	MARION	THIROLOIX
CLAUDE	JEANSELME	MAUCLAIRE	VAQUEZ
CUNÉO	LABBÉ	MÉRY	WALLICH
DEMELIN	LANGLOIS	MORESTIN	

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération, en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

*Professeur de Pharmacologie et de Matière médicale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine,
Chevalier de la Légion d'Honneur.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

A la mémoire de M. le Docteur DUFLOCQ;

A M. le Docteur PARMENTIER,
médecin de l'hôpital Tenon;

A M. le Docteur LEJARS,
chirurgien de l'hôpital Tenon;

A M. le Docteur DANLOS,
médecin de l'hôpital Saint-Louis;

A M. le Docteur AUVAR, *accoucheur de l'hôpital Saint-Louis.*

INTRODUCTION

Nous ne saurions aborder notre sujet sans présenter le témoignage de notre profonde reconnaissance à M. le Professeur Pouchet qui nous a inspiré ce travail et qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

M. le Docteur J. Chevalier, préparateur au laboratoire de pharmacologie, a été pour nous un guide précieux sans lequel nous aurions pu difficilement mener notre tâche à bonne fin ; il nous a aidé de ses conseils et nous lui en adressons ici nos plus sincères remerciements. C'est à lui, du reste, que nous devons la majeure partie des tracés que nous publions.

M. le Professeur Thomas (de Genève), avant la publication de son *Étude sur l'action cardio-vasculaire de quelques dérivés de la xanthine*, nous a adressé, avec une amabilité que nous ne saurions trop apprécier, les épreuves de son mémoire où nous avons puisé d'utiles documents. Qu'il nous soit permis de témoigner à ce savant l'expression de toute notre gratitude.

Nous diviserons ce travail en trois parties :

PREMIÈRE PARTIE : Chapitre I. — *Étude chimique.*

Chapitre II. — *Étude Physiologique générale.*

DEUXIÈME PARTIE : Chapitre I. — *Action de la caféine, de la théocine, de la théobromine sur le muscle.*

Chapitre II. — *Action comparée de la caféine, de la théocine et de la théobromine sur le cœur et la circulation. Influence des doses et de la concentration moléculaire des solutions.*

TROISIÈME PARTIE : Chapitre I. — *Emploi thérapeutique de la caféine et de la théocine : leurs inconvénients, leurs dangers.*

Chapitre II. — *Conclusions.*

Les tracés reproduits appartiennent aux Archives du Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE CHIMIQUE

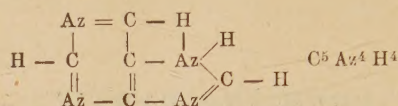
Avant d'aborder l'étude de l'action physiologique de la caféine et de la théocine sur l'organisme en général, et en particulier sur le système musculaire, nous croyons indispensable de donner un aperçu rapide de la constitution chimique de ces différents corps, et de faire connaître en même temps les principales de leurs propriétés physiques.

Ces substances, en effet, non seulement sont unies entre elles par les liens d'une étroite parenté, mais encore elles se rapprochent de très près de certaines bases que l'on retrouve dans l'organisme normal ; nous faisons ici allusion à la xanthine, à l'acide urique, à la créatinine et à toutes les bases de la série adénylique.

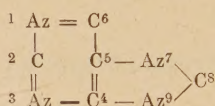
E. Fischer a montré par ses travaux remarquables que tous ces composés devaient être rattachés à un squelette commun qu'il a appelé le noyau purine et qu'il a pu obtenir par synthèse.

La purine se présente sous forme de cristaux fusibles

à 216-217°, très solubles dans l'eau ; sa constitution est représentée par la formule suivante :

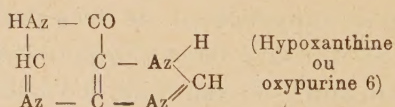


Fischer, pour faciliter la nomenclature des composés possédant un noyau de purine, a proposé de désigner par les chiffres 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9 les atomes de carbone et d'azote constituant les points d'attache de cette double chaîne fermée :

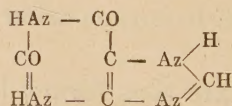


Nous n'insisterons pas sur les procédés employés pour la préparation des substances qui nous occupent, une telle étude ne serait pas à sa place dans ce travail ; nous nous contenterons simplement de reproduire les formules des principaux dérivés de la purine en tâchant de mettre en évidence les liens de parenté qui les unissent entre eux et les relie à leur squelette commun.

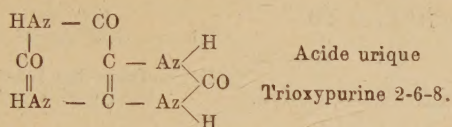
Par simple oxydation de la purine, on obtient l'hypoxanthine : $\text{C}^5\text{H}^4\text{Az}^4\text{O}$.



L'oxydation de l'oxypurine donne la xanthine ou dioxypurine 2-6 $\text{C}^5\text{H}^4\text{Az}^4\text{O}^2$.

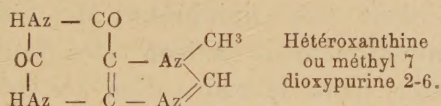


La trioxypurine, que l'on peut représenter par la formule suivante, n'est autre que l'acide urique :

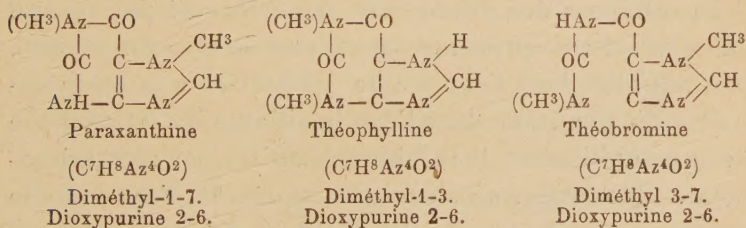


Enfin, si dans la formule de la xanthine on substitue à un ou plusieurs atomes d'hydrogène un ou plusieurs groupes *méthyle* CH^3 , on obtient une série de composés parmi lesquels se trouvent les corps dont l'étude nous occupera ici : la caféine, la théocine et son isomère la théobromine.

Le premier de ces dérivés méthylés de la xanthine est l'hétéroxanthine $\text{C}^6\text{H}^6\text{Az}^4\text{O}^2$.

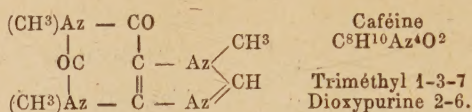


La substitution de deux radicaux CH^3 à deux atomes d'hydrogène nous donne trois substances isomères, dont la formule ne diffère que par la place occupée par les groupes méthyle dans la chaîne de la purine ; ce sont la paraxanthine, la théophylline et la théobromine dont les formules développées peuvent se représenter ainsi :



Il nous reste enfin à indiquer la constitution chimique

de la caféine qui n'est autre chose que le triméthyl-dioxyurine :



A côté de ces dérivés méthylés, nous devons mentionner encore d'autres composés qui, comme la xanthine, l'hétéroxanthine, la paraxanthine, font partie des leucomaines que l'on rencontre dans différents tissus, humeurs ou excréments de l'organisme ; nous voulons parler de l'adénine ($\text{C}^5\text{H}^5\text{Az}^5$) qui est l'amido⁶-purine, de la guanine $\text{C}^5\text{H}^5\text{Az}^5\text{O}$ qui est l'imino-2 oxypurine-6, et dont nous ne développerons pas ici les formules.

Nous passerons sous silence les autres dérivés de la purine : ils sont très nombreux ; M. Fischer en a préparé synthétiquement environ 130 ; leur étude ne pourrait entrer dans le cadre d'un travail aussi restreint ; de plus, nous dépasserions le but que nous nous sommes proposés, lequel était de donner un simple aperçu de la constitution chimique de la purine et de ses dérivés, permettant de faire comprendre les rapports intimes existant entre les substances qui feront l'objet de notre étude et certaines bases de l'organisme normal dont nous avons parlé plus haut.

La caféine a été découverte dans le café par Runge en 1820 ; elle se présente sous forme de cristaux soyeux, peu solubles dans l'eau froide (93 parties à la température ordinaire), mais dans l'eau bouillante il est très facile de la solubiliser et de la faire cristalliser par refroidissement. Elle renferme alors une molécule d'eau qu'elle perd entre 100° et 110°. Elle fond à 234° et se sublime facilement en longues aiguilles. Elle est soluble dans

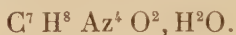
25 parties d'alcool à 85 %, 8 parties de chloroforme, beaucoup moins soluble dans l'éther (300 parties). Cette substance possède des propriétés chimiques qui la rapprochent de l'acide urique : elle donne exactement les mêmes réactions colorées que lui. Lorsqu'on évapore, au bain-marie, un peu d'acide urique ou de caféine en présence d'acide azotique et qu'on humecte le résidu desséché avec une très petite quantité d'ammoniaque, il se développe une coloration pourpre (réaction de la murexide), ce qui est dû à ce que sous l'influence de l'acide azotique il se forme un produit de même espèce, soit avec l'acide urique, soit avec la caféine.

La théobromine, isolée des semences de cacao par Woskresensky en 1842, se différencie par une solubilité dans l'eau extrêmement moindre ; elle se dissout dans 1690 parties d'eau à la température ordinaire et dans 148,5 parties d'eau bouillante : elle réclame pour entrer en solution plus de 4.000 parties d'alcool absolu à froid et plus de 400 parties d'alcool absolu bouillant ; elle est beaucoup plus soluble dans l'alcool aqueux. Ses solutions possèdent une réaction neutre comme du reste la caféine et toutes les bases de la série de la purine.

La théobromine possède la propriété de réaliser des sortes de sels doubles en présence des sels sodiques de certains acides, notamment des acides benzoïque, salicylique, cinnamique ; ces sels possèdent une solubilité dans l'eau beaucoup plus grande que la théobromine elle-même ou que la base qui leur a donné naissance.

Quant à la théophylline, c'est un isomère de la théobromine dont elle ne diffère que par la situation des groupes CH^3 qui occupent la position 1-3, alors que, dans la théobromine, ils sont dans la position 3-7 ; cette substance existe dans les feuilles de thé.

La théocine dont nous avons à étudier l'action physiologique n'est autre que la théophylline synthétique qu'on a préparée tout récemment et introduite en thérapeutique dans le but de remplacer la théobromine pour obtenir la diurèse. Elle se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche, douce au toucher et de saveur amère; elle peut également se présenter en grandes lamelles incolores, clinorhombiques de formule :



Elle perd son eau de cristallisation à 110°; fond à 264°; d'après Dreser, une partie de théocine demande, pour se dissoudre, à 15°-18°, 179 parties d'eau, et à 37°, 85 parties : elle est donc beaucoup plus soluble que la théobromine dont la solubilité est de 1 p. 1600.

Elle donne avec l'azotate d'argent un composé très soluble dans l'acide nitrique faible, peu soluble dans l'ammoniaque, et qui peut cristalliser dans l'ammoniaque chaud en petits cristaux brillants. Chauffé à 100° avec l'iodure de méthyle en solution méthylique, la combinaison argentique de la théophylline fournit de l'iodure d'argent et de la caféine.

CHAPITRE II

ACTION PHYSIOLOGIQUE GÉNÉRALE DE LA CAFÉINE, DE LA THÉOBROMINE ET DE LA THÉOCINE

Dans ce second chapitre, nous résumerons assez brièvement l'action physiologique de la caféine, de la théobromine et de la théocine, sur les différents appareils de l'économie, nous réservant de nous étendre plus longuement dans les deux chapitres suivants sur l'action électrique qu'exercent ces substances sur le système musculaire et sur le myocarde.

Dans l'action de la caféine sur le système nerveux, il y a deux points principaux à considérer : tout d'abord c'est une atténuation très sensible de la faculté sensorielle cérébrale, et ensuite une exagération du pouvoir excito-moteur de la moelle.

Si par exemple, on envisage l'ingestion de 30 centigrammes de caféine, après le repas, chez un individu sain, on voit qu'au bout de quinze minutes cet individu est affecté d'un trouble cérébral léger, ressemblant à une pointe d'ivresse alcoolique ; ses mouvements sont mal assurés, il est anxieux et présente quelquefois des nausées : cet état de malaise s'apaise au bout d'une heure environ pour faire place à une phase inverse pendant laquelle l'individu est gai, léger, parle avec volubilité et éprouve un besoin de

mouvement qui contraste avec l'état de dépression qui caractérisait le début de l'action de la caféine.

La phase dépressive initiale est beaucoup plus accentuée avec une dose de 50 centigrammes de caféine ; on voit survenir de la lourdeur de tête, un léger état d'impotence fonctionnelle, une sensation de vide cérébral, de la somnolence, du ralentissement du pouls ; un peu de sueur apparaît sur le tégument et en outre il se produit un léger tremblement musculaire, surtout caractérisé aux mains : autant de phénomènes qui sont à mettre sur le compte d'une influence de ce médicament sur les hémisphères cérébraux.

Quant à l'action médullaire de la caféine, on peut dire qu'il s'agit d'une exagération du pouvoir excito-moteur et non d'une augmentation de l'excitabilité réflexe comme celle que peut provoquer la strychnine ; en effet, la sensibilité disparaît dans la période où les convulsions sont maxima : avant cette période cependant il en existe un autre pendant laquelle les excitations légères produisent des secousses tétaniformes.

Chez l'homme, on observe seulement de l'exagération de l'excitabilité réflexe, probablement parce que chez lui on n'emploie jamais des doses aussi élevées que dans l'expérimentation sur les animaux.

Les phénomènes de tétanisation ont une origine médullaire indépendante du bulbe et des centres nerveux supérieurs, ainsi que le prouvent les expériences chez la grenouille décapitée ou chez le chien après section du bulbe.

Localement, sur les nerfs moteurs et sensitifs, la caféine détermine des paralysies, et on observe toujours au voisinage du point d'injection de l'anesthésie, suivie d'hyperesthésie au bout d'un temps variable.

L'action sur le cœur, en ce qui concerne le système nerveux, porte particulièrement sur l'appareil nerveux périphérique; la caféine en effet exerce surtout son action sur les origines nerveuses, dans le bulbe, tandis que les autres médicaments cardiaques, la spartéine par exemple, s'adressent au tronc du pneumogastrique et au grand sympathique ainsi qu'à leurs ganglions intrinsèques.

Les sécrétions urinaire, salivaire et lacrymale sont augmentées sous l'influence de la caféine. Si d'une part les modifications produites par cette substance sur la vitesse du courant sanguin, modifications dues à l'action sur le système musculaire, peuvent permettre d'interpréter en grande partie les phénomènes de diurèse, d'un autre côté, il faut tenir compte de l'excitation exercée par le système nerveux central.

En dehors de ces mécanismes, la diurèse qu'on observe sous l'influence de la caféine s'explique également en partie, par l'action directe qu'exerce cette substance sur l'épithélium rénal.

On peut mettre en évidence cette action par certains artifices expérimentaux; par exemple, si on associe la caféine à du chloral dont l'influence va annuler l'effet de la caféine sur la vitesse et la tension sanguine, on voit alors se produire, complètement dégagée, l'action spéciale de la caféine sur l'épithélium rénal, action qui se manifeste par un effet diurétique prononcé.

Sur l'appareil respiratoire, la caféine possède une action régularisatrice qui se manifeste chez l'homme deux ou trois heures après l'ingestion, et même plus rapidement, si elle a été injectée directement sous la peau; elle empêche l'essoufflement et les palpitations consécutives à un travail violent, elle met en quelque sorte un homme non entraîné dans les conditions de l'entraînement.

C'est en maintenant, malgré la fatigue, la pression sanguine à son niveau normal que la caféine empêche l'accélération du cœur et de la respiration, facilitant ainsi le développement du travail musculaire.

Ce sont ces résultats qui ont donné naissance à l'hypothèse de l'action d'épargne, de l'action antidéperditrice, qu'on a prêtée longtemps à la caféine; on sait ce que l'on doit penser aujourd'hui des aliments d'épargne qui auraient la propriété de maintenir dans son intégrité un organisme soumis à l'inaction et de le faire travailler sans usure à l'aide d'une alimentation insuffisante. Ce serait admettre que le travail produit peut être supérieur à la force qui l'a engendré; ce qui est contraire au principe immuable de la transformation de l'énergie.

Cette action d'épargne de la caféine n'est qu'illusoire et ne peut être réalisée que chez les individus normalement alimentés; elle est due à une stimulation nerveuse qui peut aussi se produire sur les sujets inanitiés; mais dans ce cas, après la première phase généralement assez courte, pendant laquelle la caféine semble maintenir l'intégrité de l'organisme, la dénutrition effectue rapidement son œuvre si on ne revient pas à une alimentation convenable.

En résumé, la caféine agit sur un sujet inanitié, comme sur un sujet normal, en excitant le système nerveux central et en permettant à la nutrition d'utiliser les réserves de l'organisme. Cette excitation permet de réaliser un effort plus ou moins violent, elle atténue la sensation de faim et de fatigue, mais en réalité elle augmente les pertes et contribue à amener plus vite l'épuisement.

La théobromine, à cause de la difficulté de sa solubilisation, a été beaucoup moins étudiée que la caféine; cepen-

dant les expériences qu'on a pu réaliser tendent à prouver qu'elle possède une action musculaire moins intense que cette dernière, mais que par contre elle est beaucoup plus irritante pour le tube digestif et pour le rein ; c'est en raison de l'irritation produite sur ce dernier organe que l'on voit survenir la diurèse relativement considérable qui suit plus ou moins rapidement l'ingestion d'une certaine quantité de théobromine.

La théocine paraît être un intermédiaire entre la caféine et la théobromine ; elle possède l'action musculaire de la caféine en même temps qu'elle agit sur le système nerveux, sur le tube digestif et sur le rein plus énergiquement encore que ne le fait la théobromine. Ingérée à la dose de 1 gramme, la théocine amène très fréquemment de la céphalalgie avec des vomissements et de la diarrhée, en même temps que s'établit une diurèse très intense témoignant de l'action irritante énergique de cette substance sur l'épithélium rénal.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

ACTION DE LA CAFÉINE, DE LA THÉOCINE ET DE LA THÉOBROMINE SUR LE MUSCLE

Lorsque, après avoir injecté dans le sac lymphatique d'une grenouille une dose de 10 à 15 milligrammes de caféine, on étudie, à l'aide du myographe de Marey, la façon dont le muscle réagit vis-à-vis de cette substance, on peut remarquer facilement quatre périodes différentes :

1° Augmentation de l'excitabilité musculaire directe et indirecte;

2° Période de contracture transitoire et de rigidité musculaire;

3° Convulsions toniques et tétanos;

4° Diminution et perte de l'excitabilité.

Le tracé 1 de la figure 1 représente l'excitation normale de la grenouille avant la caféine. Le tracé 2 a été relevé 15 minutes après l'injection, on y voit déjà une augmentation de l'amplitude de la contraction, en même

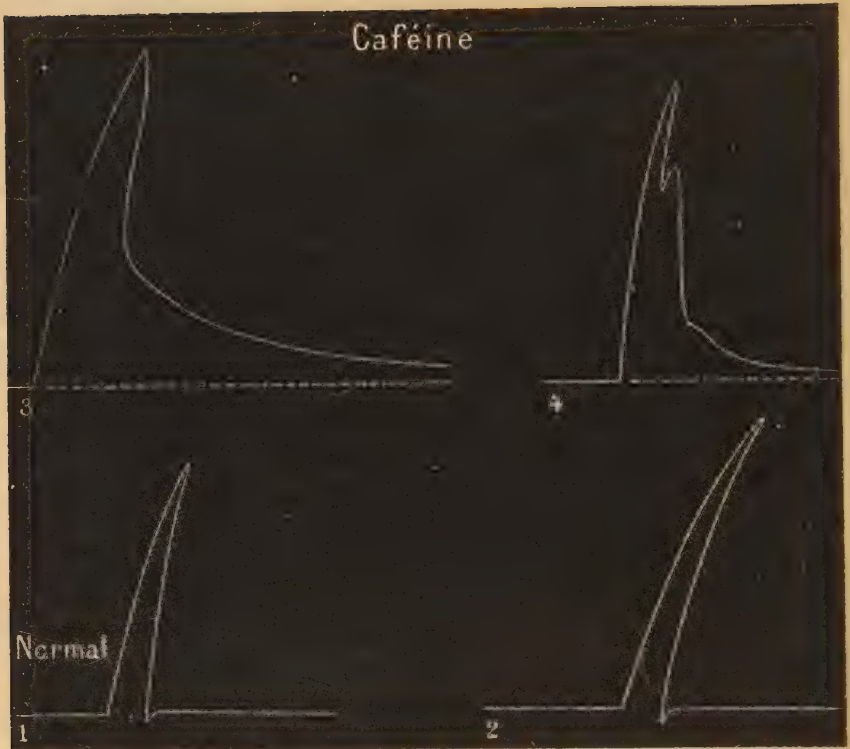


Fig. 1.

Influence exercée par la caféine sur le tissu musculaire de la grenouille rousse.

1. Tracé normal avant l'injection. — 2. Dix minutes après l'injection de 15 milligrammes de caféine dans les sacs lymphatiques dorsaux. Première phase de l'intoxication. Augmentation d'amplitude, diminution de la période d'excitation latente, — Trente-cinq minutes après l'injection. Passage de la première à la seconde phase de l'intoxication. Augmentation de la durée de contraction et surtout de la décontraction. Etat de contracture transitoire rappelant celui provoqué par la vératrine. — 4. Quarante minutes après l'injection. Seconde phase de l'intoxication. Relâchement d'abord normal, bientôt suivi d'une faible recontraction, puis lenteur dans le retour à la période de repos. Lenteur du relâchement musculaire et début de la phase de rigidité musculaire.

Les modifications traduites par les courbes 3 et 4 sont dues à l'influence de la moelle et ne se produisent plus après section du sciatique. (D'après M. Leblond.)

temps que la ligne d'ascension est nettement plus oblique, ce qui indique un ralentissement dans la façon dont cette

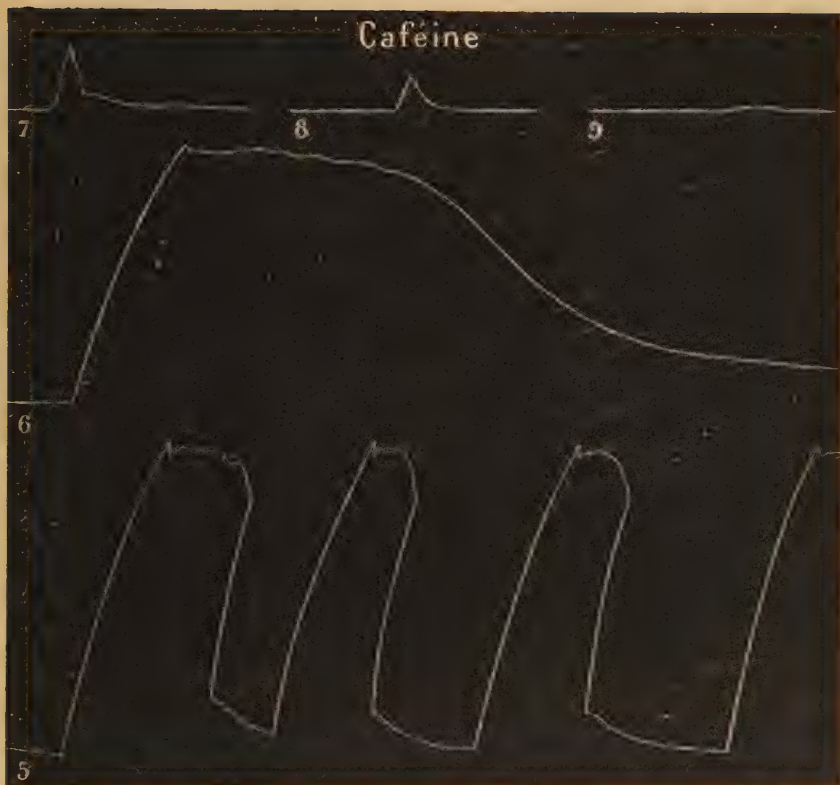


Fig. 2.

5. Une heure après l'injection. Troisième phase de l'intoxication. Contractions toniques à caractère convulsif et tétanos passager de courte durée. — 6. Excitation provoquée par l'intermédiaire de la faradisation du sciatique, au cours de la troisième phase de l'intoxication et dans un moment où le muscle se trouve complètement relâché. Contraction tonique présentant les caractères d'un tétanos, et identité avec les courbes déterminées par la vératrine. — 7. Une heure quarante après l'injection. Quatrième phase de l'intoxication. Diminution de la période d'excitation latente : diminution et perte graduelle de l'excito-motricité. — 8. Deux heures, et 9, trois heures après l'injection.

Cette perte graduelle de l'excito-motricité n'a pas lieu quand on sectionne le nerf sciatique au début de l'expérience. (D'après M. Leblond.)

contraction s'effectue ; de plus, la période d'excitation latente se trouve diminuée.

La deuxième phase se trouve représentée par les tracés 3 et 4 qui ont été pris 35 minutes après l'injection. Ici la ligne d'ascension ne présente rien de particulier et ressemble en tous points à celle de la figure précédente ; mais, dans le cours du relâchement musculaire alors que celui-ci avait commencé avec une rapidité à peu près normale, on voit la courbe de descente s'écarter progressivement en s'arrondissant pour rejoindre fort loin la ligne des abscisses, témoignant ainsi d'un ralentissement remarquable dans la décontraction.

Parfois les choses se passent autrement et cette lenteur du relâchement est précédée, après une période de détente normale, d'une tendance à effectuer une nouvelle contraction réalisant une sorte de dicrotisme qui se manifeste par un petit crochet sur le trajet de la courbe de descente (fig. 2 B).

Environ une heure après l'injection, on entre dans la troisième période, caractérisée par l'apparition de secousses tonico-cloniques. A ce moment, une seule excitation suffit à provoquer une série de contractions présentant tout à fait le caractère de convulsions ; elles deviennent de plus en plus fortes et se transforment presque en un tétanos de courte durée, ainsi qu'on peut l'observer sur la figure 2, tracé 5.

Un autre phénomène caractérise surtout cette troisième phase : il se produit, lorsqu'on parvient à réaliser une excitation électrique dans un moment où le muscle est complètement relâché ; on obtient une courbe ressemblant énormément au tracé que donne le muscle de grenouille sous l'influence de la vératrine. A la ligne d'ascension fait suite un plateau plus ou moins considérable et la descente se fait avec une lenteur encore plus accentuée que celle qu'elle montrait tout à l'heure (fig. 2, tracé 6).

A partir de ce moment les convulsions cessent et le muscle, tout en restant rigide jusqu'à un certain point, commence à perdre sa contractilité. On entre alors dans la quatrième et dernière période qui est caractérisée par la diminution de l'excitabilité musculaire et qui aboutit à sa perte absolue.

L'amplitude de la courbe diminue de plus en plus (fig. 2, tracés 7, 8, 9) et au bout de deux ou trois heures après l'injection, le muscle n'est plus excitable.

On n'observe pas toujours les quatre périodes que nous venons de mentionner.

Les phases de contraction et de tétanos peuvent manquer et, dans ce cas, à une période plus ou moins longue d'hyperexcitabilité musculaire fait suite immédiatement la période de diminution, puis la perte de la contractilité. D'autres fois c'est la seconde période qui fait défaut, et aussitôt après l'injection, les convulsions tétaniques se produisent.

Lorsque, au lieu d'injecter la caféine dans le système circulatoire, on la met directement en contact avec le muscle, l'action produite est beaucoup plus rapide que dans le cas précédent où elle est relativement tardive et ne survient que quand l'imprégnation musculaire a eu le temps de s'effectuer. Les phénomènes qui se passent alors montrent l'action directe, spéciale, élective de la caféine sur le tissu musculaire.

Au contact d'une solution aqueuse de caféine, on peut voir survenir une contraction tonique s'accompagnant d'une modification remarquable des éléments anatomiques du muscle; celui-ci prend immédiatement un aspect blanc argenté, nacré; il devient complètement exsangue et se raccourcit au maximum. A ce moment, il ne répond à aucune excitation qu'elle quelle

soit, chimique, physique, mécanique ou électrique, il est absolument incontractile et comparable en tous points à un muscle rigidifié par la chaleur. Pratique-t-on alors un examen microscopique de la fibre musculaire, on voit que les striations transversales ont complètement disparu, les striations longitudinales restant au contraire très nettes ; la fibre est raccourcie de moitié et le sarcolemme détaché par places. Le lavage avec une solution de chlorure de sodium ne fait pas disparaître cette coagulation qui persiste absolument comme celle qui succède à l'action de l'eau bouillante. Les muscles subissent cette action même après section des nerfs, ou bien lorsque l'animal a été soumis préalablement à l'action du curare.

En examinant les phénomènes que nous venons de relater, on pourrait croire que la caféine se conduit différemment vis-à-vis du tissu musculaire lorsqu'elle est mise en contact direct avec le muscle, ou bien, lorsqu'elle est introduite dans la circulation générale ; il n'en est rien, car, dans ce dernier cas, il faut faire la part de ce qui revient au système nerveux.

La caféine en effet exerce une double action : l'une, la plus importante directe sur le muscle, se traduisant d'abord par de l'augmentation de l'excitabilité et aboutissant rapidement à la contracture ; la seconde, s'exerçant par l'intermédiaire de la moelle et provoquant le tétanos suivi presque immédiatement par la perte de l'excitabilité. Cette action secondaire de la caféine sur la moelle est démontrée par ce fait que, si l'on sectionne la moelle ou le nerf du muscle, on ne voit pas se produire l'action tétanique dont nous avons parlé plus haut. De même, si, après avoir préparé une grenouille suivant la méthode de Claude Bernard, c'est-à-dire en liant une cuisse sauf son

nerf moteur, on pratique une injection dans la partie thoracique, on peut voir les muscles de la patte, soustraits à l'influence de la caféine par le fait de la ligature, éprouver encore les modifications du début de l'action de la caféine par l'intermédiaire du système nerveux, mais la contracture durable ne se produira pas, la circulation ne pouvant apporter la caféine au contact du muscle.

Binz, après avoir sectionné les nerfs crural, obturateur et ischiatique d'un lapin, et ceci d'un côté seulement, injecte à l'animal 0 gr. 50 de caféine. Dix minutes après l'injection, apparaît une première convulsion clonique qui est bientôt suivie de plusieurs autres, mais ces convulsions n'apparaissent que du côté où les nerfs n'ont pas été coupés. Du côté sectionné, les choses se passent différemment : on n'observe aucune convulsion et on peut sentir nettement le quadriceps contracturé, à tel point qu'il est difficile de plier la jambe. Il y a donc bien nettement deux parts distinctes à faire dans cet ensemble de phénomènes que nous venons d'énumérer : l'une incombant au muscle, l'autre au système nerveux. Cette action élective sur le muscle est tardive, elle ne se produit qu'avec des doses relativement élevées et elle est le témoin d'une intoxication déjà avancée.

Personne n'ignore l'influence très marquée qu'exerce la caféine sur les tissus riches en fibres lisses, comme par exemple l'utérus, les vaisseaux, le plan musculaire de l'intestin. C'est certainement à cette action très spéciale que l'on doit attribuer les cas de réduction de hernies étranglées que l'on a pu observer à la suite de l'ingestion de doses plus ou moins considérables de café en infusion. M. Leblond, dans sa Thèse très documentée sur les *Effets physiologiques et thérapeutiques de la caféine*, reproduit un certain nombre d'observations de

ces cas et dans toutes nous voyons que le malade, avant que sa hernie ne se réduise, éprouve quelques douleurs abdominales avec gargouillements, phénomènes témoignant des contractions énergiques de l'intestin.

Giulio Gallo, qui a étudié l'action des dérivés de la purine sur la fibre musculaire, a expérimenté sur la grenouille en employant des doses progressivement croissantes de caféine, de théobromine et de théocine. Il a publié un certain nombre de tracés intéressants : dans la première série, il fait porter l'excitation directement sur le muscle gastrocnémien, après résection du sciatique pour le soustraire à l'influence nerveuse ; dans la seconde série, l'excitation a été portée sur le nerf. Les courbes que nous allons reproduire sont celles obtenues sous l'action de la théocine qu'il a injectée aux doses respectives de 0 gr. 002, 0 gr. 005, 0 gr. 02. Ces courbes sont beaucoup moins belles que celles qui ont été obtenues avec la caféine, mais nous les reproduisons pour montrer la similitude presque complète des phénomènes observés soit avec la caféine, soit avec la théocine, au point de vue de leur action sur le muscle. La ligne 1 de la figure 3 représente la courbe normale obtenue par excitation directe du muscle et par excitation du nerf.

Disons tout de suite qu'avec 0 gr. 002 de théocine la courbe de contraction n'a pas été modifiée d'une façon appréciable, que l'excitation ait porté directement sur le muscle ou sur le nerf.

La ligne 2 de la figure 3 montre qu'au contraire avec 0 gr. 005 de théocine on observe une modification très nette de la courbe de la contraction musculaire.

On peut voir déjà une tendance à la contracture qui se traduit par un plateau faisant immédiatement suite à la ligne d'ascension. Enfin, avec les doses massives

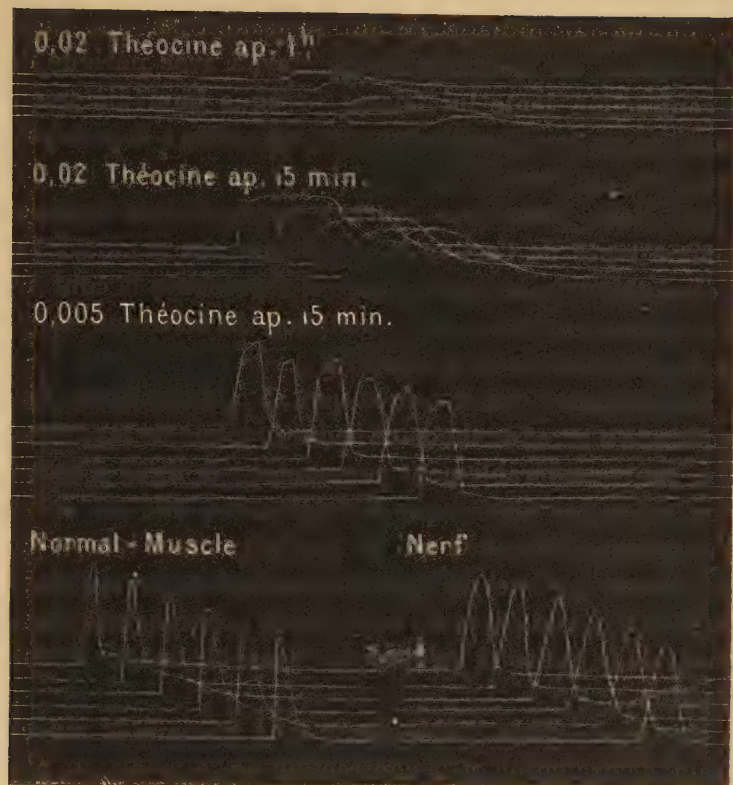


Fig. 3. — Influence de la théocine sur le muscle de la grenouille.

Ligne 1 normale par excitation directe du muscle et par excitation du nerf —
Ligne 2. Action de 0 gr. 005 de théocine 15 minutes après l'injection. Excitation directe du muscle, tendance à la contracture. — Ligne 3. Action de 0 gr. 02 de théocine, 15 minutes après l'injection, contraction tétanique. — Ligne 4. Action de 0 gr. 02 de théocine, une heure après l'injection, perte graduelle de l'excito-motricité. (D'après Giulio Gallo.) Comparer avec figures 1 et 2.

de 0 gr. 02, on voit que, dans une première période, la contraction est plus énergique et plus longue, la ligne d'ascension est brusque, la descente lente et progressive. Quelque temps après, cette contraction devient nette-

ment tétanique; puis dans une dernière période elle se fait de plus en plus difficile, ce qui se traduit par une ligne d'ascension de moins en moins élevée avec période de décontraction lente lui faisant presque immédiatement suite; en un peu plus d'une heure, on arrive à la paralysie complète du muscle.

Les deux premières courbes peuvent être données comme types de l'action de la théocine sur le muscle; le second tracé de la ligne, figure 3, représente la contraction normale obtenue par excitation du sciatique sur le gastrocnémien de la grenouille.

Sur la ligne 3, nous voyons que 15 minutes après l'injection de 0 gr. 02 de théocine la durée totale de la contraction est considérablement augmentée: la ligne d'ascension est moins élevée que normalement, elle est suivie d'un plateau tétanique qui se prolonge assez loin et sur lequel sont inscrites de légères trémulations musculaires. Enfin la ligne de descente est lente et progressive, témoignant de la difficulté qu'éprouve le muscle dans sa décontraction.

Une heure après l'injection, c'est à peine si le muscle réagit à l'excitation et la contraction ne se manifeste plus que par une sorte d'ondulation où la ligne d'ascension est encore assez brusque relativement à la ligne de descente, qui s'abaisse progressivement pour ne rejoindre que fort loin la ligne des abscisses (fig. 3, ligne 4).

Avec la caféine et la théobromine, on obtient des résultats parfaitement analogues, à l'intensité près, et les tracés peuvent être presque superposables.

Le travail de Giulio Gallo confirme donc absolument les conclusions du travail de MM. le professeur Pouchet et J. Chevalier.

CHAPITRE II

ACTION COMPARÉE DE LA CAFÉINE, DE LA THÉOCINE ET DE LA THÉOBROMINE SUR LE CŒUR ET LA CIRCULATION; INFLUENCE DES DOSES ET DE LA CONCENTRATION MOLÉCULAIRE.

Le cœur, en tant qu'organe de propulsion du sang, peut être considéré comme un muscle creux innervé d'une façon tout à fait particulière et pouvant fournir un travail continu; on peut entrevoir dès maintenant quelle sera l'action exercée sur cet organe par la caféine et les autres dérivés de la xanthine, utilisés en thérapeutique. Leur influence se fera sentir rapidement et consistera, à doses thérapeutiques, dans une action tonique avec augmentation de l'énergie et régularisation des contractions cardiaques; à doses toxiques, on verra apparaître, comme pour le muscle, cette même tendance à la contracture.

Ce phénomène aura ici pour conséquence d'entraver plus ou moins les fonctions du myocarde et de provoquer secondairement des troubles respiratoires et circulatoires importants, l'intégrité de ces fonctions étant intimement liée au fonctionnement régulier du cœur.

Un fait constant s'observe chez les animaux à sang froid sous l'influence de la caféine: c'est une diminution de fréquence des contractions cardiaques avec augmentation de l'énergie systolique. Ce phénomène se produit de la même façon sur le cœur isolé de l'animal; l'action

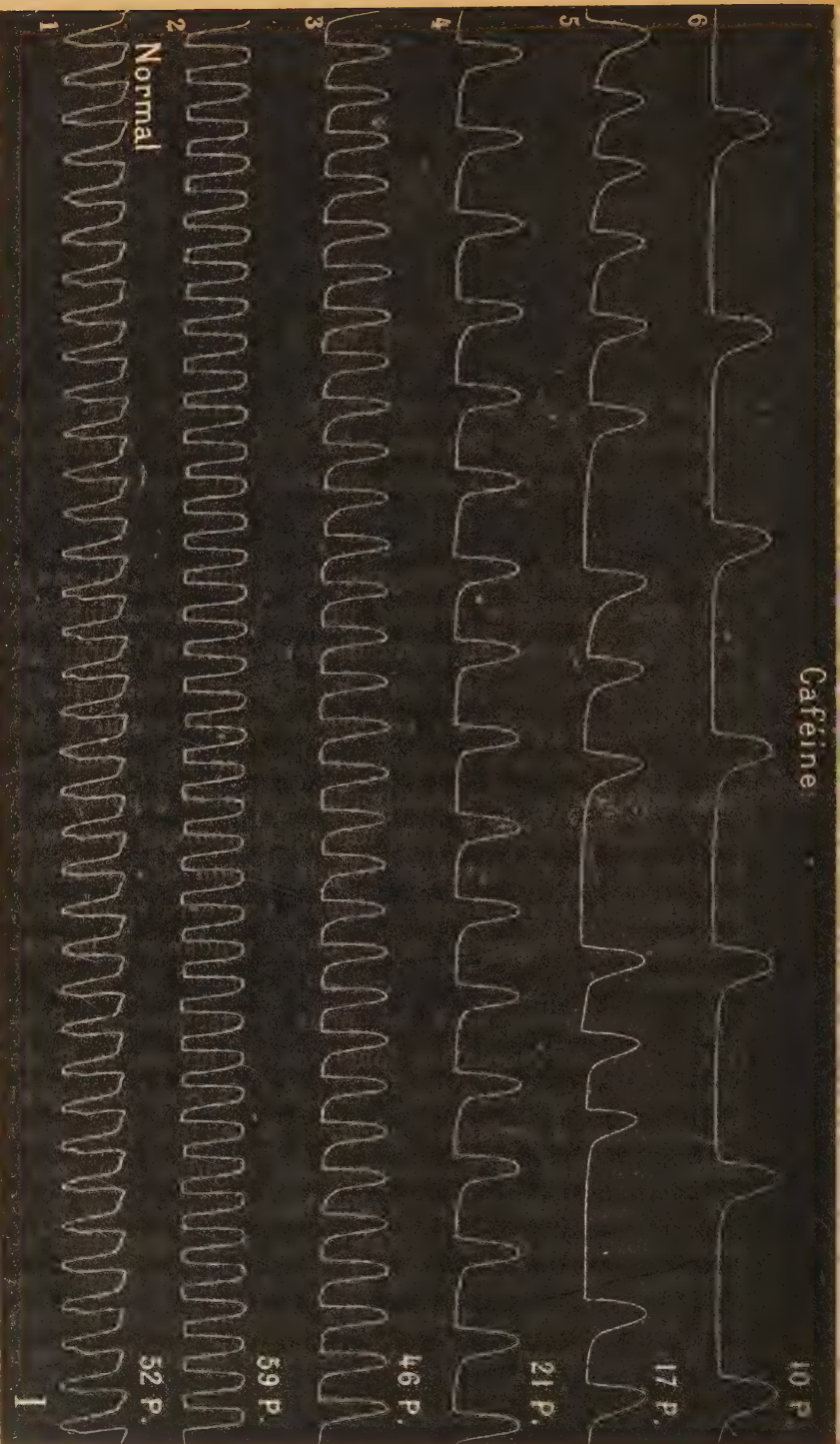


Fig. 4. — Action de la caféine sur le cœur de la grenouille. Injection de 20 milligrammes de caféine dissoute dans le benzoate de soude, sous la peau d'une des cuisses.
 1. Tracé normal avant l'injection : 32 pulsations à la minute. — 2. Quarante minutes après l'injection : 59 pulsations, légère accélération, remarquable bruyante de la systole et de la diastole. — 3. Une heure après l'injection : 46 pulsations, augmentation d'amplitude, léger ralentissement, conservation de l'énergie systolique et diastolique. — 4. Une heure quarante après l'injection : 21 pulsations, ralentissement, pauses diastoliques, augmentation d'amplitude. — 5. Deux heures cinq après l'injection : 17 pulsations, intermittences, systoles gemées (par groupe de 3). — 6. Deux heures quinze après l'injection : 10 pulsations, augmentation des pauses diastoliques, légère diminution d'amplitude.

Caféine

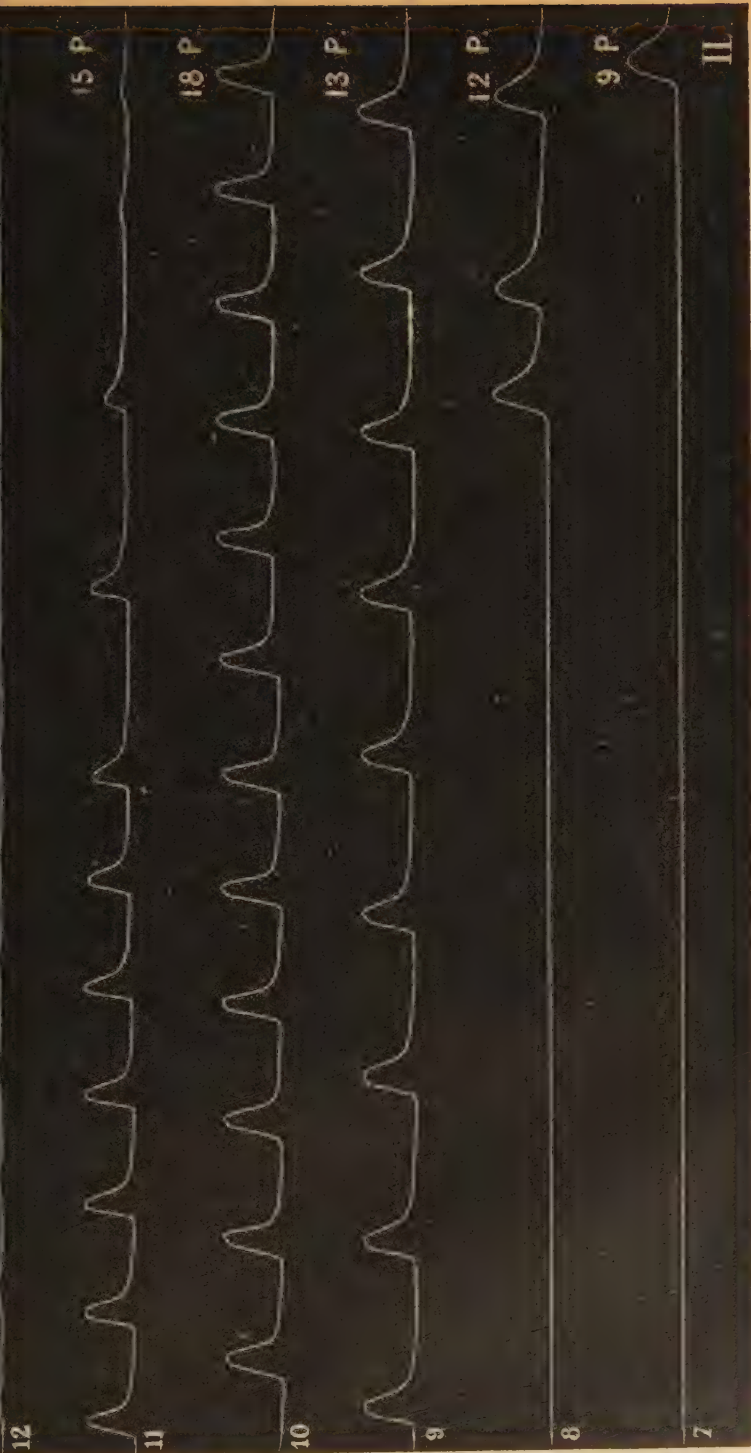


Fig. 3. — Action de la caféine sur le cœur de la grenouille. (Suite et fin de l'expérience de la figure 1.)
 7. Deux heures vingt après l'injection : avant la systole inscrite sur cette ligne, il y a une intermittence de plus d'une minute. — 8. Deux heures quarante-cinq après l'injection : reprise des systoles après une période d'intermittences. — 9. Deux heures cinquante-cinq après l'injection : 43 pulsations. — 10. Deux heures cinquante-cinq après l'injection : 43 pulsations, tendance au retour à la normale. — 11. Trois heures dix après l'injection : diminution progressive du nombre et de l'amplitude des systoles. — 12. Continuation du tracé précédant, trémulations fibrillaires, mort du cœur.

exercée par la caféine n'est pas d'origine centrale, au moins pas exclusivement.

Les alternatives d'arrêt et de reprise des contractions cardiaques, après séparation physiologique de la pointe du cœur, le retrait manifeste de la pointe après cessation complète des contractions, quoiqu'elle soit aussi complètement que possible isolées de l'appareil ganglionnaire de la base, sont encore des preuves de l'action musculaire de la caféine, s'exerçant électivement sur le muscle cardiaque.

Nous avons un certain nombre de tracés qui vont confirmer les faits que nous venons d'énoncer relativement à l'action de la caféine sur le cœur et la circulation.

Dans celui que nous publions il s'agit d'une grenouille, à laquelle on a injecté en une fois sous la peau d'une des cuisses 0 gr. 02 de caféine dissoute dans une solution de benzoate de soude. Le premier tracé est obtenu normalement avant l'injection, et dès le second pris 40 minutes après l'injection on voit se manifester l'augmentation d'amplitude due à l'action première exercée par la caféine; la systole et la diastole présentent une brusquerie remarquable.

Une heure après l'injection (ligne 3), on observe un léger ralentissement des pulsations, avec augmentation de leur amplitude, l'énergie systolique et diastolique est conservée.

Une heure 40 après l'injection (ligne 4), le nombre des pulsations tombe à 21 et on voit apparaître des pauses diastoliques qui indiquent un commencement de contracture du muscle cardiaque.

Puis bientôt (ligne 5, prise 2 h. 5 après l'injection) surviennent des intermittences avec systoles géminées (par groupe de 3).

Dix minutes après, les pulsations redeviennent régulières, mais leur amplitude diminue, en même temps que leur nombre, elles tombent à dix et les pauses diastoliques sont plus longues (ligne 6, 2 h. 15 après l'injection).

La figure 5 montre la suite et la fin de cette expérience. Quand la systole marquée sur la ligne 7 s'est effectuée (2 h. 20 après l'injection), il s'était produit une intermittence de plus d'une minute, puis (2 h. 30 après l'injection, ligne 8) on voit survenir une reprise des systoles après une seconde période d'intermittences.

Les tracés, 9, 10, 11, ont été pris 2 h. 45, 2 h. 55 et 3 h. 10 après l'injection. Ces tracés montrent qu'après une tendance au retour à la normale, se manifestant par la régularité des contractions cardiaques et l'augmentation de leur nombre qui s'élève à 18, il se produit bientôt une diminution progressive du nombre et de l'amplitude des systoles qui se réduisent bientôt à des trémulations fibrillaires inscrites sur le tracé 12 : le cœur est mort bientôt après en contracture et en état de systole complète.

Les expériences de circulations artificielles, effectuées sur le cœur de tortue, permettent d'arriver aux mêmes conclusions. Nous ne décrirons pas ici, en détail, le dispositif dû à Fr. Franck et employé pour réaliser ces sortes d'expériences, nous en indiquerons seulement les grandes lignes : le cœur de tortue est enlevé avec les gros vaisseaux afférents, puis maintenu en suspension dans un liquide indifférent de l'huile par exemple ; l'oreillette droite est mise en communication par un tube avec un appareil servant à la circulation artificielle du sang défibriné ; l'aorte est liée sur une canule et déverse, par un tube aboutissant à un ajutage variable, le sang

qu'expulse le ventricule. Sur le tube afférent, on place le plus près du cœur possible un sphygmoscope qui inscra les variations de la pression artérielle. L'augmentation et la diminution du volume du cœur au moment de la diastole et de la systole seront facilement mesurées par les variations du niveau de l'huile au milieu de laquelle le cœur est plongé, variations qui, à l'aide d'un tambour à levier, pourront être inscrites sur un cylindre enduit de noir de fumée.

C'est à l'aide de ce dispositif expérimental que les résultats figurés ici ont été obtenus; les grandes ondulations de la ligne supérieure représentent avant l'introduction de la caféine les changements de volume du cœur; la ligne descendante représente les systoles, la ligne ascendante, les diastoles; les petites ondulations de la ligne inférieure représentent les indications du sphygmoscope et par conséquent les changements de pression artérielle. Les deux lignes de la partie inférieure indiquent la succession des changements sous l'influence du sang contenant de la caféine.

La figure 6 montre nettement le ralentissement des pulsations que produit le passage du sang chargé de caféine.

En effet, au début de l'expérience avec une circulation de sérum normal, le cœur battait à 28 pulsations; sous l'influence du sérum contenant de la caféine, le nombre de ces pulsations tombe à 17 et un nouveau courant de sérum normal les ramène à 29.

Lorsqu'on pratique une circulation artificielle dans le cœur isolé d'un mammifère avec une solution renfermant pour 4.000 grammes de sérum 1 gramme de caféine (solution au 1/4.000), cette solution agit sur le muscle cardiaque absolument comme le fait l'eau bouillante,

elle tétanise, contracture le muscle presque instantanément et détermine sa mort d'une façon pour ainsi dire immédiate. Avec un sérum au 1/10.000 de caféine, on

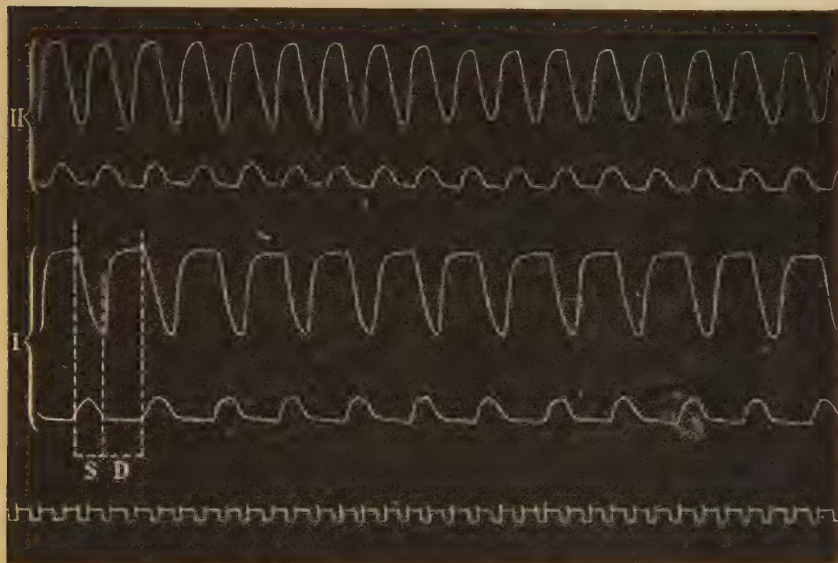


Fig. 6. — Résultats obtenus par la circulation artificielle de sang chargé de caféine dans un cœur isolé de tortue. — 50 centigrammes de caféine en dissolution dans le sang de fibrine servant à la circulation.

I. Sang chargé de caféine. — II. Sang défibriné normal.

Grandes ondulations des lignes supérieures, changements de volume du cœur représentés par les déplacements du niveau de l'huile au sein de laquelle le cœur est plongé. Petites ondulations des lignes inférieures, tracé du sphygmoscope représentant la pression artérielle: S, diminution du volume pendant la systole; D, augmentation de volume pendant la diastole. La courbe de la ligne inférieure représente des secondes. Ralentissement notable du cœur sous l'influence du sang chargé de caféine qui amène à 17 le nombre des pulsations. Ce remplacement du sang chargé de caféine par du sang normal accélère le cœur dont les pulsations s'élèvent à 29 (partie II). Elles étaient de 28 avant le passage du sang chargé de caféine, (D'après M. Leblond.)

observe seulement une augmentation graduelle des battements du cœur.

Bock, qui a étudié l'action de la caféine sur le cœur isolé des mammifères, a pu montrer que dans ces cas, c'est-à-dire en dehors de toute intervention possible des

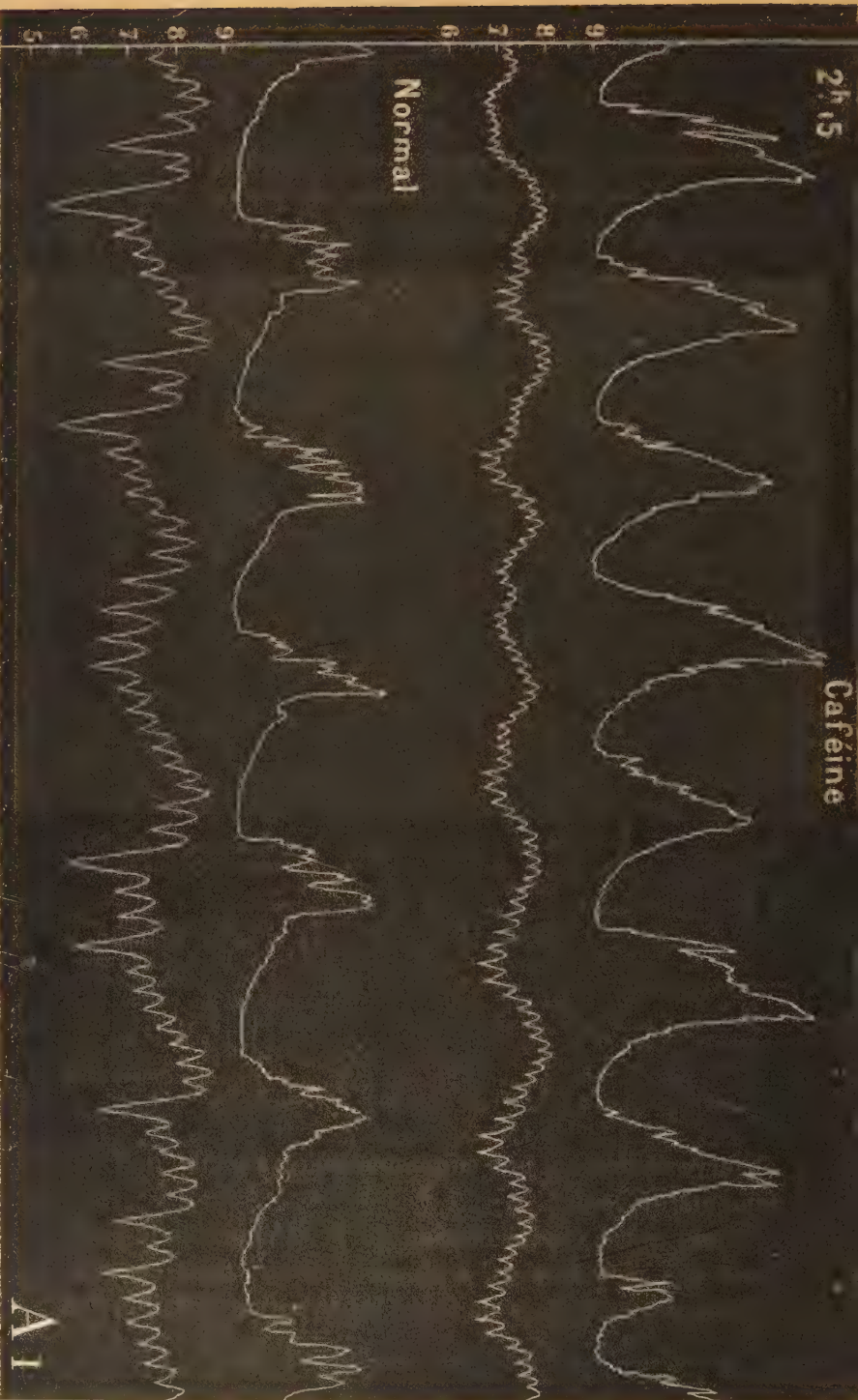


Fig. 7. — Action de la caféine sur la tension sanguine et la respiration chez le chien (doses successives réalisant une dose toxique mortelle).

Chien de 17 kil. 300 chloralosé. — Injection veineuse, par la saphène, de 4 grammes de caféine en solution à 2 100 dans du sérum artificiel additionné de benzoate de soude, par fraction de : 50 centigrammes à 2 h. 10, 30 centigrammes à 2 h. 30, 1 gramme à 3 h. 2, 1 gramme à 3 h. 32 et 1 gramme à 4 h. 15.

Trace normal. — Avant la première injection : chien peu chloralosé et fortement excitable, 92 pulsations, 10 respirations par minute.

Liège 2 h. 15. — Cinq minutes après la première injection de 50 centigrammes : notable augmentation de fréquence des contractions cardiaques, 188 pulsations, diminution d'amplitude et léger abaissement de la tension artérielle, augmentation d'amplitude des mouvements respiratoires, 13 respirations.

En raison de l'emploi du kymographie de Ludwig dans ce tracé et les suivants toutes les pressions doivent être doubles.

Caféine

3^h 10

2^h 35

A II

Voir au dos la légende.

Fig. 8. — Action de la caféine sur la tension sanguine et la respiration chez le chien.
(Suite de l'expérience de la figure 7.)

Ligne 2 h. 35. — Vingt-cinq minutes après la première injection et cinq minutes après la seconde (total, 1 gramme). — Dans la première partie du tracé, les contractions cardiaques ont diminué de nombre par rapport au tracé précédent: 150 pulsations, mais ont augmenté d'amplitude, la tension artérielle a également augmenté; la respiration reste très ample et montre une tendance à l'état spasmodique, 15 respirations. Dans la seconde partie du tracé, sous l'influence des convulsions, on voit le rythme respiratoire antérieur faire place à des séries de contractions spasmodiques, pour revenir à peu près à ce rythme; la circulation est influencée par ces secousses convulsives qui se traduisent par des différences considérables de la tension, par une accélération et par une diminution d'amplitude.

Ligne 3 h. 10. — Une heure après la première injection, quarante minutes après la seconde et huit minutes après la troisième (total 2 grammes). Augmentation considérable du nombre des contractions cardiaques, 243 pulsations, diminution notable d'amplitude, brusques variations de tension artérielle en rapport avec l'arythmie respiratoire, 16 respirations.

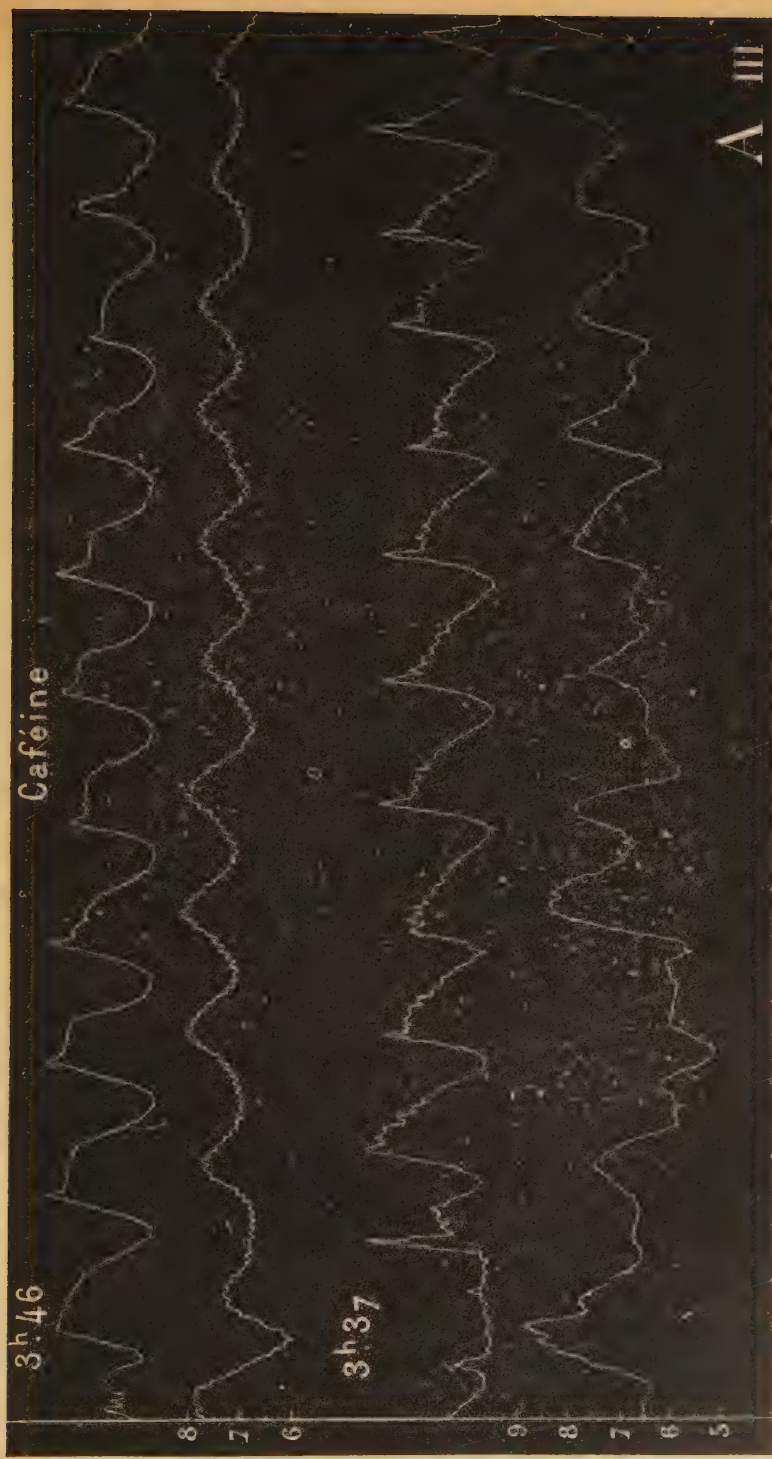


Fig. 9. — Action de la caféine sur la tension sanguine et la respiration chez le chien. *Suite de l'expérience des figures 7 et 8.*
 Ligne 3 h. 37. — Une heure vingt-sept après la première injection, cinquante-trois minutes après la seconde, trente-cinq minutes après la troisième et cinq minutes après la quatrième (total, 3 grammes). Le pouls est devenu incomptable en raison de sa fréquence, variations considérables de la tension artérielle dont la moyenne a légèrement baissé; la respiration est devenue régulière et s'accélère; 19 respirations auxquelles il ne faut pas rapporter exclusivement les chutes brusques de tension.
 Ligne 3 h. 46. — Une heure trente-six après la première injection, une heure seize après la seconde, quarante minutes après la troisième et quatorze minutes après la quatrième (total, 3 grammes). Le nombre des contractions cardiaques est toujours très élevé, 290 pulsations, leur amplitude est faible, et la tension artérielle est au-dessous de la normale; la respiration se régularise de plus en plus et reste accélérée, 20 respirations.

centres nerveux et des modifications du calibre des vaisseaux, la pression, à part quelques différences au début, ne tarde pas à diminuer constamment et de plus en plus. Une élévation de pression devrait au contraire coïncider avec l'augmentation de vitesse du pouls, si à chaque contraction du cœur une même quantité de sang était chassée dans les vaisseaux. Ceci montre que l'influence déprimante de la caféine doit être cherchée dans l'action exercée sur la musculature cardiaque ; c'est le débit du sang, le volume de l'ondée qui diminue par suite de l'altération musculaire. Cette dernière consiste, nous l'avons vu, dans une perte d'élasticité, une rigidité progressive. Cependant il peut se faire qu'au début, après l'injection de petites doses, on voie survenir une augmentation faible mais passagère de la pression. Bock explique ce fait en faisant remarquer que la fréquence du pouls est déjà augmentée alors que l'influence de la caféine sur la musculature cardiaque n'est encore que peu prononcée ; mais plus tard on a constamment observé une diminution de pression qui va croissant.

Il en est tout autrement chez le mammifère normal ; les premières doses, même alors qu'elles sont élevées, augmentent la pression par suite de l'excitation du centre vaso-moteur qui renforce la résistance du système circulatoire. Cette action est du reste peu intense. Le chloral injecté au début de l'expérience, par son action paralysante sur les vaso-moteurs, s'oppose à la production de ce phénomène ; aussi ne doit-il jamais être employé pour l'anesthésie des animaux sur lesquels on étudie les variations expérimentales de la tension sanguine.

On a cherché à déterminer quelle est la dose minima au-dessus de laquelle la dépression se fait sentir. Chez les chiens anesthésiés à l'éther ou au chloralose, cette dose

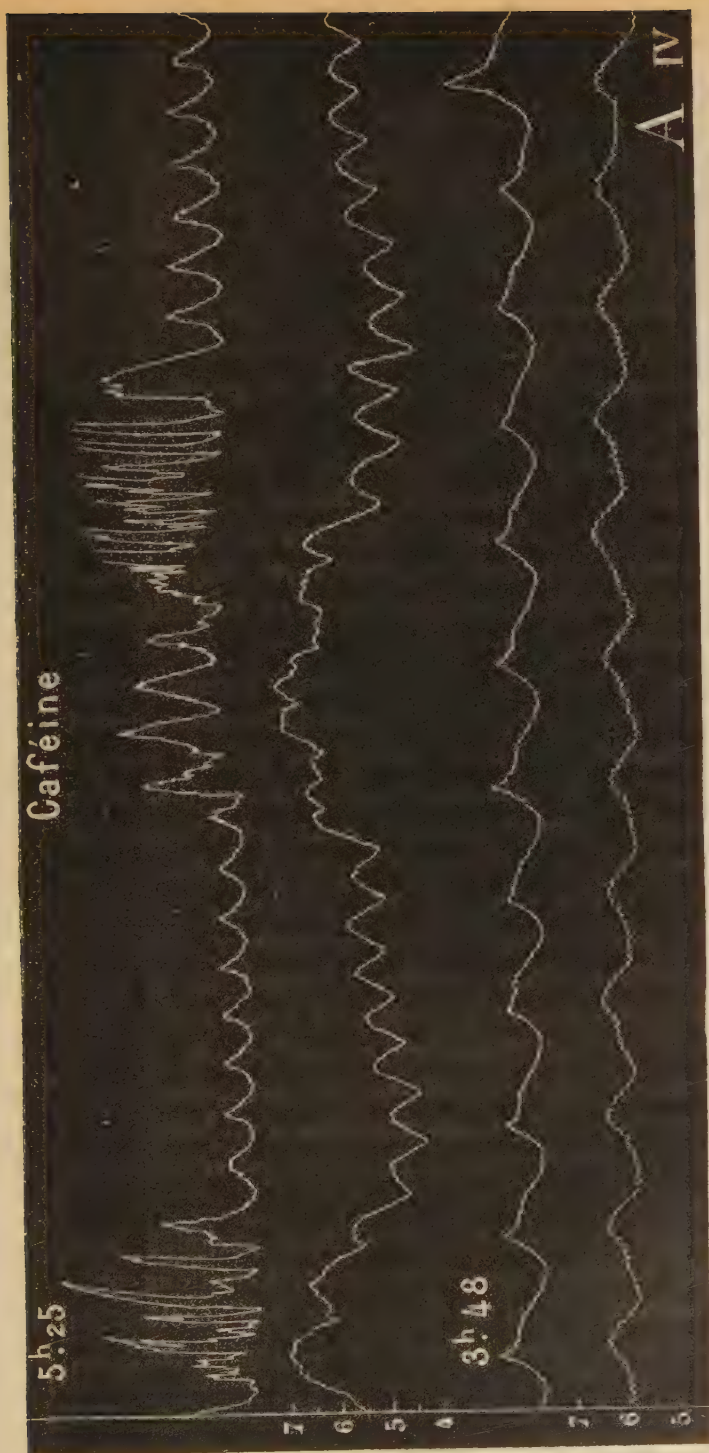


Fig. 1'. — Action de la caféine sur la tension sanguine et la respiration chez le chien (Suite et fin de l'expérience des fig. 7, 8 et 9).
 Ligne 3 h. 48. — Une heure trente-huit après la première injection, une heure dix-huit après la seconde, quarante-six minutes après la troisième et six minutes après la quatrième (total 3 grammes). Le nombre des contractions cardiaques augmente encore, 310 pulsations, elles sont de plus en plus faibles et la tension artérielle continue à s'abaisser; la respiration reste accélérée, 19 respirations et devient superficielle.
 Ligne 5 h. 25. — Trois heures quinze après la première injection, deux heures cinquante-cinq après la seconde, deux heures vingt-trois après la troisième, une heure cinquante-trois après la quatrième et quarante minutes après la troisième (total 4 grammes). Dans la période écoulée entre ce tracé et le précédent, l'animal a passé par des phases de convulsions avec grandes respirations dyspnéiques: les contractions cardiaques sont toujours très nombreuses et la tension artérielle reste basse. Dans ce dernier tracé on voit nettement des périodes de convulsions alternant avec des périodes de calme relatif pendant lesquels la respiration est superficielle et accélérée, plus de 40 respirations, mais régulière et influençant nécessairement le tracé de la tension artérielle. Cet état se continue jusqu'à la mort qui se produit brusquement.

peut être fixée d'après M. Thomas à 0 gr. 027 par kilogramme. MM. Pouchet et J. Chevalier ont obtenu des résultats un peu différents et chez le chien légèrement chloralosé ils ont fixé cette dose à 0 gr. 030 par kilogramme, la caféine étant administrée en injections intra-veineuses et diluée au 1/100. Lorsqu'on reste au-dessous des doses sus-indiquées, on trouve une augmentation de la pression.

Chez un chien de 20 kilogrammes, MM. Pouchet et J. Chevalier ont observé, sous l'influence de 0 gr. 30 de caféine, une augmentation de pression de 2 à 5 centimètres, progressive vingt minutes après l'injection, et chez ce chien la pression était très élevée, elle atteignait 16 à 19 centimètres de mercure.

En ce qui concerne le nombre des pulsations cardiaques, on trouve également quelques différences suivant les expérimentateurs. Bock obtient en général avec de fortes doses un ralentissement suivi d'une augmentation de fréquence de pulsations et voit dans ce fait le résultat d'une excitation du centre du vague produite par la caféine; M. Thomas observe, lui aussi, cette première période de ralentissement; MM. Pouchet et J. Chevalier ne l'ont jamais obtenue avec des solutions diluées et ce phénomène est vraisemblablement dû à une action irritante locale de la caféine arrivant en trop grande quantité dans le torrent circulatoire et exerçant son action sur le muscle cardiaque. Le pneumogastrique n'est jamais touché qu'à la période toxique, mais nullement au début de l'intoxication.

En somme, on doit distinguer deux périodes dans l'action de la caféine sur le nombre des pulsations et le rythme cardiaque. D'abord on obtient une accélération prononcée, puis apparaît bientôt la fatigue de l'organe,

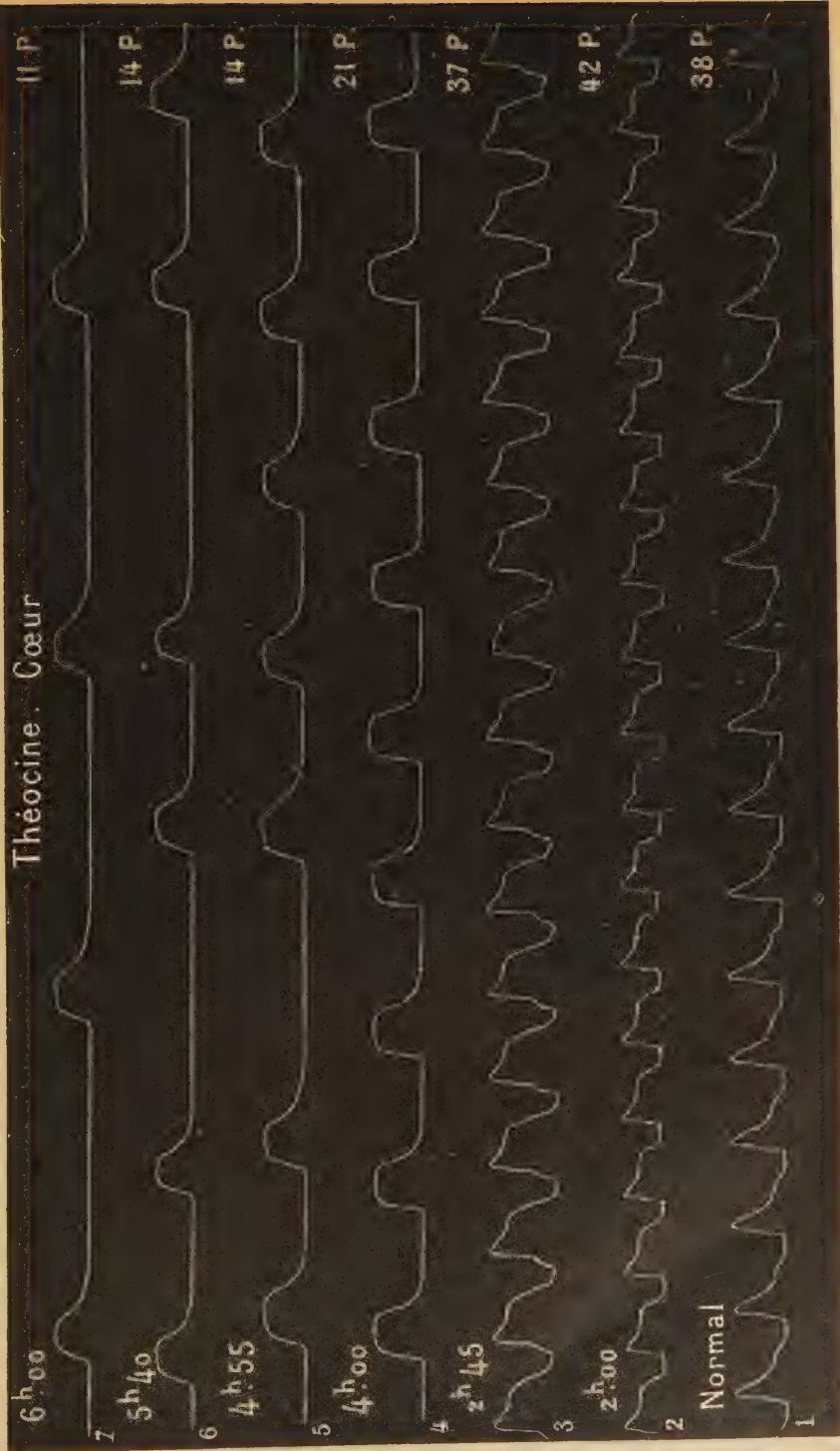


Fig. 14. — Action de la théocine sur le cœur de la grenouille. — Injection (à 1 h. 55) de 1 centimètre cube d'une solution aqueuse, correspondant à 1 centigramme, sous la peau d'une des cuisses. — 4. Tracé normal avant l'injection, 38 pulsations. — 2. 42 pulsations, hyperexcitabilité, légère difficulté à l'évacuation diastolique. — 3. 37 pulsation, notable augmentation d'amplitude, la systole et la diastole montrent une tendance à s'effectuer en deux temps; légères convulsions cloniques. — 4. 21 pulsations, ralentissement, diminution d'amplitude, plateau systolique. — 5. 14 pulsations, début des intermittences. — 6. Intermittences, systoles bi-gémées. — 7. 11 pulsations, ralentissement progressif jusqu'à la mort.

les pulsations deviennent très petites, leur amplitude diminue tellement qu'elles s'inscrivent à peine ou pas du tout. En même temps on observe un trouble intense du rythme cardiaque, caractérisé par des syncopes, des faux pas, du rythme couplé ou tricouplé : c'est l'asystolie terminale. Si on fait alors la section de la carotide pour terminer l'expérience, le vaisseau ouvert donne fort peu de sang, l'ondée sanguine est très faible en raison de la rigidité progressive de la musculature cardiaque.

Les figures suivantes représentent une série de tracés de la respiration et de la tension sanguine pris chez le chien après injections successives de caféine réalisant une dose toxique mortelle. La contracture myocardique se traduit très nettement par la diminution progressive de l'amplitude des systoles : elle est bien mise ici en évidence, surtout dans les tracés qui ont été relevés à la fin de l'expérience. Les deux premières lignes de la figure 7 représentent le tracé normal du cœur et de la respiration chez le chien. La respiration est inscrite dans la ligne supérieure : la ligne inférieure indique la tension sanguine prise dans la fémorale.

Quelques minutes après l'injection de 0 gr. 50 de caféine, la tension sanguine diminue légèrement, puis plus tard elle remonte et tend à s'établir à un niveau notablement supérieur à la normale ; en même temps, l'amplitude des mouvements respiratoires augmente et même, en un certain point, il y a une tendance à l'état dyspnéique qui va s'installer peu à peu, au fur et à mesure des progrès de l'intoxication. A une période plus avancée de l'expérience, la tension sanguine s'élève encore, en même temps qu'apparaissent les phases de respiration dyspnéique dont il n'y avait tout à l'heure qu'une ébauche.

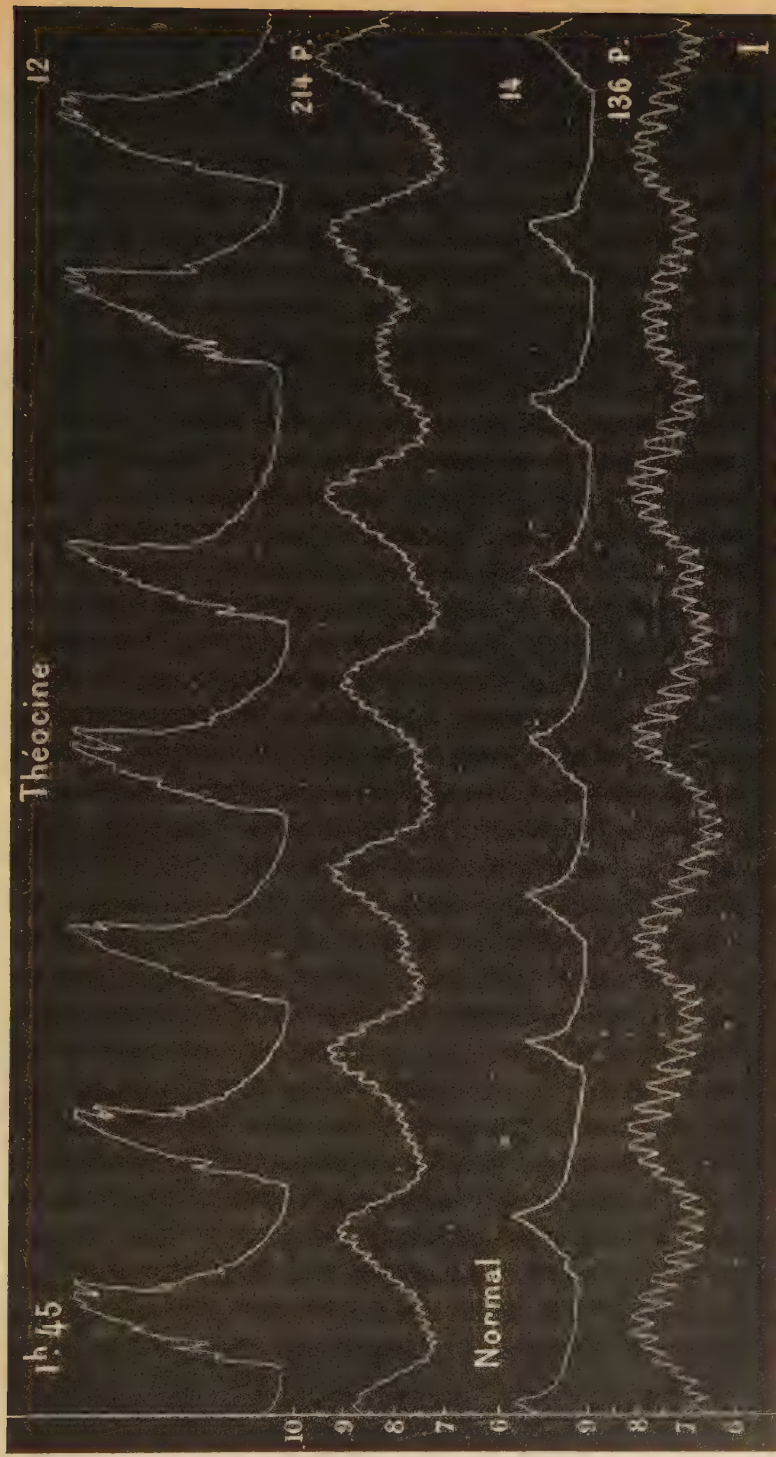


Fig. 12. — Action de la théocine sur la tension sanguine et la respiration chez le chien (doses successives réalisant une dose toxique mortelle). — Chien de 15 kilogrammes chlorotisé. Pression fémorale avec l'hémodynamomètre de Ludwig. Respiration avec le pneumographe de Paul Bert. En raison du dispositif expérimental, les courbes respiratoires sont retournées et l'inspiration, au lieu de correspondre, comme dans les traces habituels, à une courbe descendante, se traduit par une courbe ascendante. — Injection veineuse, par la saphène, de 2 grammes de théocine en solution à 1/100 dans du sérum artificiel chaud à 36°. par fractions de 50 centigrammes à 1 h. 40, 2 h. 3, 2 h. 40 et 3 h. 10.

Ligne normale. — Avant la première injection, 136 pulsations, 14 respirations.

Ligne 1 h. 45. — Cinq minutes après la première injection (50 centigrammes). Le nombre des contractions cardiaques a notablement augmenté, 214 pulsations : leur amplitude est, par contre, fortement diminuée ; la tension artérielle est supérieure à la normale. Les respirations sont très amples, 12 respirations.

En même temps le nombre des pulsations cardiaques augmente dans une notable mesure ; il y a des chutes et des relevements de la tension qui sont surtout sous la dépendance des modifications respiratoires ; mais le point sur lequel il est important d'insister, ce sont les modifications qui vont se montrer à partir de cette période.

La tension sanguine redescend et en outre on constate un accroissement notable du nombre des systoles en même temps que leur amplitude diminue, ce qui est témoigné par le fait que les petits crochets qui, sur la courbe de la tension sanguine, caractérisaient les pulsations cardiaques, deviennent de moins en moins accentuées et même, un peu avant la fin de l'expérience (fig. 10), l'énergie des pulsations est tellement diminuée que c'est à peine si ces pulsations sont perceptibles sur la courbe. Ce fait est justement dû à cette contracture myocardique sur laquelle nous avons déjà attiré l'attention et qui caractérise précisément l'influence exercée par la caféine sur l'appareil circulatoire.

Enfin, dans la dernière phase de l'expérience, le cœur tend à reprendre l'état normal, la pression diminue toujours et l'on voit réapparaître les pulsations cardiaques qui augmentent de nombre. La respiration qui a augmenté de fréquence reste dyspnéique, quoique tendant à la régularité. L'animal a succombé dans la nuit qui a suivi la mise en expérience (fig. 7, 8, 9, 10).

En comparant les tracés des figures 7 et 8 avec ceux de la figure 11, on peut déjà constater la presque identité d'action de la théocine sur le cœur des animaux à sang froid. Même augmentation d'amplitude des systoles au début, mêmes troubles du système cardiaque dans les dernières phases de l'intoxication, enfin même

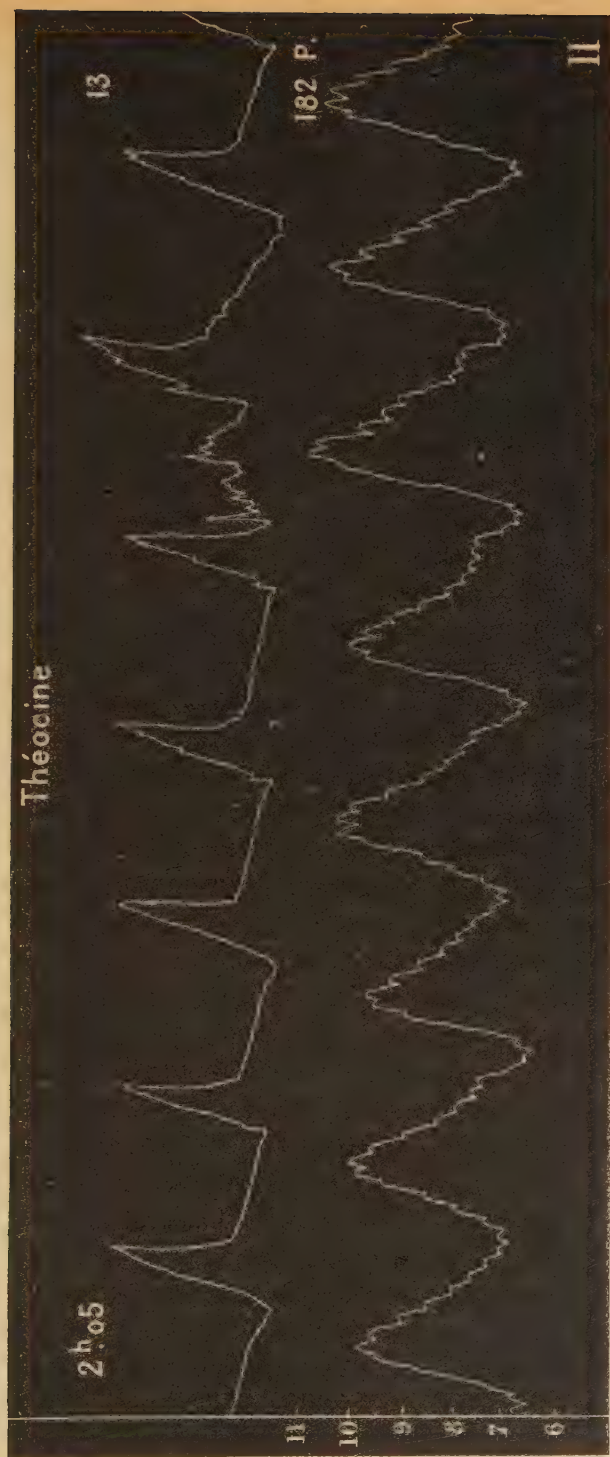


Fig. 43. — Action de la théocine sur la tension sanguine et la respiration chez le chien. (Suite de l'expérience de la figure 12.)
 Ligne 2 h. 05. — Vingt-cinq minutes après la première injection (total, 50 centigrammes). Légère diminution, par rapport au tracé précédent, du nombre, des contractions cardiaques, 182 pulsations; la tension artérielle moyenne a augmenté et elle montre de grandes oscillations qui sont sous la dépendance de la respiration, laquelle s'effectue plus brusquement, 13 respirations. Début des convulsions

contracture myocardique à la fin de l'expérience où survient la mort du cœur.

La théocine se conduit de la même façon chez les animaux à sang froid et chez les animaux à sang chaud. Voici du reste des courbes qui représentent l'action de la théocine chez le chien, sur le cœur et la respiration.

La première phase de l'expérience représente l'état normal chez le chien ; la tension moyenne oscille entre 13 et 17 centimètres de mercure et la courbe de la respiration est également normale et plutôt faible. Quelques minutes après l'injection on observe une augmentation très considérable de l'amplitude des mouvements respiratoires, en même temps l'état moyen de la tension sanguine s'élève et on voit apparaître cette tendance à la disparition des systoles myocardiques que nous signalions tout à l'heure sous l'influence de la caféine.

A une phase plus avancée de l'intoxication, on peut voir des oscillations considérables de la tension sanguine qui monte jusqu'à 21^c.5 en même temps que s'exagère encore la contracture myocardique signalée sous l'influence de la caféine et que va produire la théocine, avec une intensité presque aussi considérable. Le tétanos respiratoire est encore plus accentué qu'avec la caféine et l'animal est pris de secousses convulsives d'une grande intensité.

Enfin, à une période plus avancée encore de l'intoxication, la tension baisse comme tout à l'heure sous l'influence de la caféine et à la fin de l'expérience elle tombe à un chiffre extrêmement bas, 3^c.5 de mercure, en même temps que s'installe une dyspnée intense avec convulsions toniques, indiquée par une ligne de respirations très faibles, mais très répétées (fig. 12, 13, 14, 15).

Comme on le voit, il est presque impossible d'établir

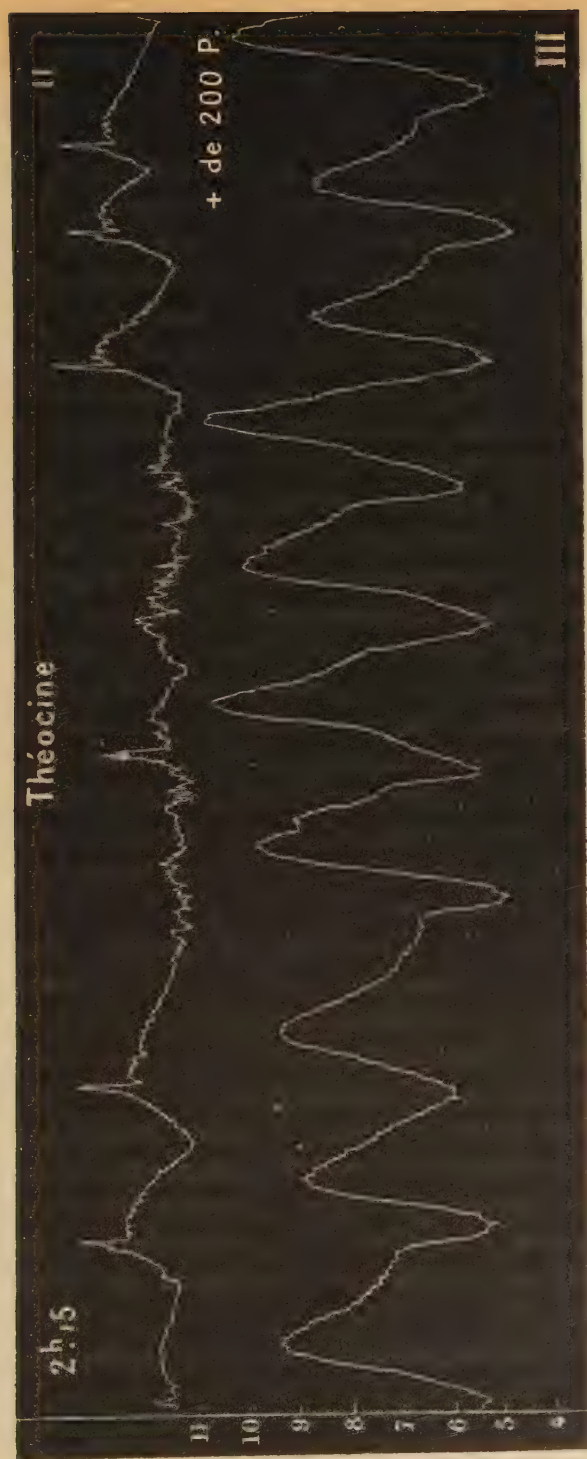


Fig. 14. — Action de la théocine sur la tension sanguine et la respiration. (Suite de l'expérience des figures 12 et 13.)

Ligne 2 h. 15. — Trente-cinq minutes après la première injection, dix minutes après la seconde (total, 1 gramme). Période des convulsions. Nombre des pulsations incomptable. Contraction myocardique, 11 respirations.

une différence entre les résultats expérimentaux obtenus dans les conditions que nous venons d'indiquer, d'une part avec la caféine et d'autre part avec la théocine. Les différences qui doivent exister sont sans doute des questions de fins détails, pour l'évaluation desquels il faudrait avoir recours à des procédés d'expérimentation infiniment plus délicats que la simple évaluation de la tension sanguine dans la fémorale et des variations de la mécanique respiratoire.

La théobromine a sur le cœur une action sensiblement analogue, comme mécanisme, aux deux substances que nous venons d'étudier, mais beaucoup moins grande comme intensité. Des expériences de M. Thomas il ressort que chez le lapin, lorsqu'on dépasse la dose de 0 gr. 047 par kilogramme, la pression descend avec de grandes oscillations. Il se produit des faux pas, des syncopes; c'est une véritable asystolie et la mort peut arriver brusquement. On observe souvent, en même temps, des secousses, un état convulsif, mais ce dernier phénomène se produit moins rapidement qu'avec la caféine et surtout qu'avec la théocine.

Pour le nombre des pulsations, on constate d'une façon générale de l'accélération. Puis, suivant que le cœur est plus ou moins compromis, les pulsations deviennent irrégulières, leur amplitude diminue beaucoup, et enfin elles arrivent à être incomptables.

La principale cause de désaccord entre les résultats expérimentaux obtenus par les différents physiologistes qui se sont occupés de cette question, tient presque uniquement à la diversité des méthodes opératoires et surtout du mode d'administration des doses de caféine employée.

Avec cette substance surtout, il faut employer des solu-

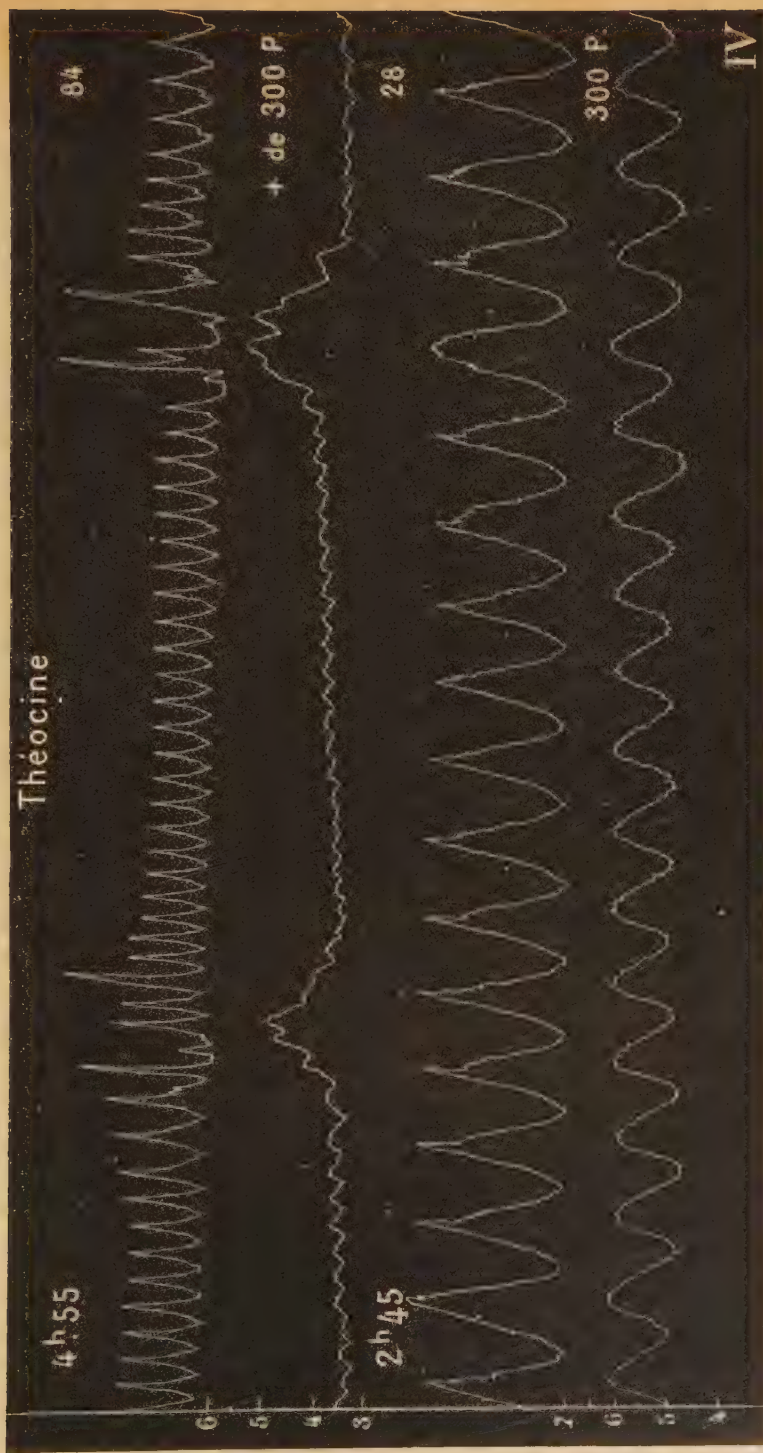


Fig. 15. — Action de la théocine sur la tension sanguine et la respiration chez le chien. (Suite et fin de l'expérience des figures 12, 13 et 14.)
 Ligne 2 h. 45. — Une heure après la première injection, quarante minutes après la seconde et cinq minutes après la troisième (total, 1 gr. 50). Notable accélération, 300 pulsations, diminution de la tension artérielle. La dyspnée s'établit progressivement, 28 respirations.
 Ligne 4 h. 55. — Trois heures quinze après la première injection, deux heures cinquante après la seconde, deux heures quinze après la troisième et une heure quarante-cinq après la quatrième (total, 2 grammes). Période de dyspnée, 84 respirations; le cœur est toujours fortement accéléré, nombre de pulsations incomparable, et la tension baisse de plus en plus jusqu'à la mort qui se produit brusquement.

tions diluées, rendues isotoniques par l'addition de chlorure de sodium ou d'un mélange de sels neutres, réalisant un sérum se coagulant à — 0°56.

Si l'on opère avec une solution de caféine diluée, injectée à vitesse faible, on évitera toujours l'action irritante de la caféine sur le cœur et les vaisseaux. Il ne faut pas oublier que non seulement expérimentalement, mais cliniquement, on a pu constater l'augmentation de la toxicité du médicament, avec l'augmentation de sa concentration. Ce fait n'est pas spécial à la caféine, on l'observe également avec la cocaïne et d'autres médicaments; mais dans le cas de la caféine, ce phénomène possède une importance toute spéciale, en raison de l'action tétanisante et destructive exercée par les solutions de caféine sur les muscles.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

EMPLOI THÉRAPEUTIQUE DE LA CAFÉINE ET DE LA THÉOCINE : LEURS INCONVÉNIENTS, LEURS DANGERS.

Dans les chapitres précédents, nous avons montré qu'expérimentalement lorsqu'on administre aux animaux des doses un peu fortes de caféine et de théocine, on obtient rapidement une action contracturante qui s'exerce sur le cœur et le tissu musculaire en général. L'administration de ces substances en thérapeutique, à dose forte et surtout en solution concentrée, aboutit à des phénomènes semblables et est susceptible d'occasionner des accidents graves, quelquefois même mortels.

Les effets qui ont été observés dans les expériences physiologiques que nous avons relatées, ont été obtenus avec de fortes doses et surtout avec des doses toxiques. Au contraire, lorsqu'on emploie la caféine à faible dose, à dose thérapeutique, les résultats sont bien différents; ce médicament nous apparaît alors comme un toni-cardiaque, augmentant l'amplitude des systoles, diminuant le nombre des pulsations et élevant la tension sanguine.

Voici un tracé sphygmographique (fig. 16) pris chez

l'homme sain sous l'influence de la caféine. Dans cette figure les lignes inférieures de chaque série correspondent aux pulsations du cœur et les lignes supérieures à celles du poulx. La série du bas de la figure représente les tracés normaux avant l'administration de la caféine : le poulx battait de 70 à 80 pulsations et le retard du poulx sur le cœur qui est figuré dans la quatrième série était de 18 à 19 centièmes de seconde. On fait alors une injection hypodermique de 24 centigrammes de caféine. Un quart d'heure après, on prend les tracés de la seconde série ; le nombre des pulsations est diminué, il n'est plus que de 58 et le retard du poulx sur le cœur est de 15 à 17 centièmes de seconde.

Il s'agit ici d'un sujet très sensible à l'action de la caféine ; car, bien qu'à l'état normal le poulx présente un dirotisme assez marqué, on peut voir que ce polycrotisme s'accroît encore sous l'influence de la caféine, au point qu'à un moment donné, si la dose de caféine avait été plus considérable, elle aurait pu être une cause de gêne pour la personne qui s'était prêtée à cette expérimentation.

Dans la troisième série de ces tracés, prise une heure après l'injection, le cœur ne donne plus que 50 pulsations à la minute ; le poulx a un retard de 15 à 16 centièmes de seconde sur le cœur et le polycrotisme est peut-être moins accentué que quelques minutes après l'injection, mais il est encore extrêmement net. La ligne supérieure constituant la cinquième série représente une période momentanée d'affaiblissement très notable du poulx avec augmentation très nette de la tension une heure et demie après l'injection.

M. Leblond a pratiqué cette expérience sur lui-même et l'a fait suivre de plusieurs autres dans lesquelles il a varié les doses de caféine injectées sans dépasser

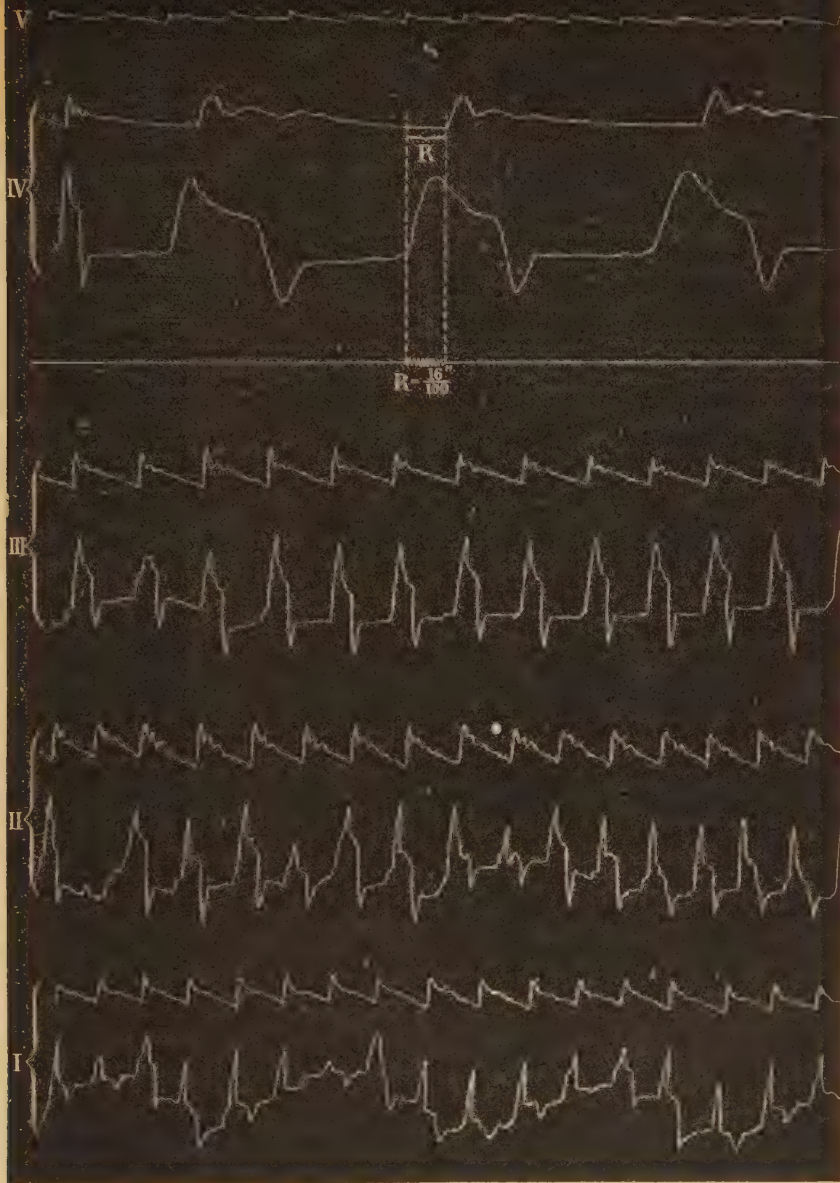


Fig. 16. — Action de la caféine sur le cœur de l'homme.

Pour chacune des accolades I, II, III, IV : ligne inférieure, tracé du cœur avec le cardiographe de Marey ; ligne supérieure, poulx de la radiale avec un sphynmographe à transmission.

I. Tracés normaux. Polycrotisme de la ligne descendante du tracé cardiaque, 78 pulsations radiales, retard de la radiale sur le cœur, 18 à 19 centièmes de seconde.

II. Quinze minutes après injection hypodermique de 24 centigrammes de caféine dissoute dans l'eau distillée additionnée de benzoate de soude. Augmentation d'amplitude, ralentissement, 58 pulsations, retard de la radiale sur le cœur, 16 à 17 centièmes de seconde.

III. Une heure après l'injection. Augmentation d'amplitude, régularisation, ralentissement encore plus accentué, 50 pulsations, retard de la radiale sur le cœur, 15 à 16 centièmes de seconde.

IV. Changement de vitesse de l'enregistreur pour mesurer le retard de la radiale sur le cœur, 15 à 16 centièmes de seconde.

V. Affaiblissement notable et momentané du poulx, radial une heure et demie après l'injection, élévation de tension, polycrotisme, 52 pulsations.

Fait dominant, ralentissement du cœur. Le nombre des pulsations cardiaques a passé de 78 avant l'injection à 64 immédiatement après, puis a diminué graduellement jusqu'à 52 une heure après l'injection et s'est maintenu à ce taux pendant trois heures. L'énergie de ces pulsations, plus considérable après l'injection, a passé par une phase de diminution notable après laquelle il y eut retour à l'ampleur et à l'énergie primitive. Le polycrotisme déjà marqué avant l'injection s'est encore accentué après. (D'après M. Leblond.)

0 gr. 50 ; dans tous les cas, il a observé cette diminution du nombre des pulsations cardiaques avec augmentation de la tension sanguine et tendance au polycrotisme que l'on remarque dans l'expérience relatée plus haut ; de plus, il a toujours noté sous l'influence de la caféine un abaissement plus ou moins considérable de la température périphérique.

Voyons maintenant quelles conclusions nous pouvons tirer au point de vue clinique des résultats fournis par l'expérimentation sur les animaux et sur l'homme. Tout d'abord nous ferons remarquer que jusqu'ici nous n'avons envisagé l'action de la caféine que sur le myocarde absolument sain et capable d'opposer à la fatigue une résistance que l'on n'est plus en droit d'attendre d'un organe à l'intégrité duquel la maladie a porté des atteintes plus ou moins graves. Lorsqu'un cœur est dégénéré, qu'une partie de ses fibres a été altérée par un processus chronique ou par les toxines d'une maladie infectieuse, les fibres restées saines à qui seules incombent la tâche d'assurer les contractions myocardiques subissent avec plus d'intensité les effets de la caféine et entrent en contraction sous l'influence de doses beaucoup moins fortes que celles qui sont nécessaires pour aboutir au même résultat à l'état normal. Ce que nous avançons est absolument d'accord avec les faits qu'ils ont permis d'observer en clinique où l'administration de la caféine doit être subordonnée à l'état du myocarde.

S'il est une maladie où la caféine à dose un peu élevée soit contre-indiquée, c'est bien dans la cardio-sclérose avec bruit de galop. En pareil cas, sans doute un mieux passager suit l'administration d'une série d'injections (4 à 5 de 0 gr. 25 dans les 24 heures), mais le mieux ne se prolonge pas au delà de 48 heures ; le cœur ne tarde pas

à fléchir de nouveau, l'arythmie peut se produire, les troubles fonctionnels réapparaissent aussi prononcés que jamais. A ce moment aucun remède ne produira plus d'effet. Le myocarde a subi l'action néfaste de la caféine, il a perdu sous son influence son reste d'élasticité et le volume du pouls est encore moins considérable qu'avant l'administration du médicament.

Dans tous les états asystoliques où la fibre cardiaque est fortement altérée, quelle que soit la cardiopathie en cause, il faut avoir cette notion présente à l'esprit que la caféine à haute dose peut entraîner des désastres; après un mieux passager, c'est d'ordinaire une aggravation rapide et fatale qui se produit.

MM. Huchard et Fiessinger ont adopté cette ligne de conduite, basée sur une longue expérience; dans la cardio-sclérose avec bruit de galop, ils préfèrent s'en tenir au régime lacto-végétarien avec théobromine par intervalles et si le cœur fléchit trop, digitaline cristallisée à 1/10 de milligramme, 10 jours de suite en recommençant tous les quinze jours ou tous les mois.

De même quand le cœur fléchit dans le cours des maladies infectieuses, quand les bruits revêtent le rythme fœtal, les auteurs proscrivent la caféine au profit de l'huile camphrée qui remonte le pouls et la tension artérielle par action nerveuse centrale sans produire sur le myocarde les effets d'épuisement et de contracture imputables à la caféine. Cependant on a pu observer quelquefois dans ces cas de véritables résurrections sous l'influence de doses relativement élevées de caféine. C'est que probablement les troubles cardiaques des maladies infectieuses ne tiennent pas toujours à une altération du myocarde et qu'ils peuvent aussi dépendre de simples désordres de l'innervation, le cœur restant

sain ou peu touché. Peut-être la caféine a-t-elle réussi dans les cas où les troubles de l'innervation étaient surtout en jeu; peut-être a-t-elle échoué lorsque le myocarde était sérieusement touché. Quoi qu'il en soit, devant la difficulté qu'il y a en clinique à reconnaître la cause exacte des désordres cardiaques, mieux vaut s'abstenir d'administrer la caféine et la remplacer par un toni-cardiaque ne possédant pas ses dangers.

En somme, la caféine doit être réservée pour les cas où l'on peut, pour ainsi dire, se porter garant de l'intégrité du myocarde. La syncope, les troubles de compensation cardiaque dans les cardiopathies valvulaires à leur début, dans la surcharge du cœur chez les obèses, dans les cardiopathies de la ménopause, en un mot tous les états où la dilatation tient le premier plan et se trouve sous la dépendance d'une fatigue passagère du myocarde, tels sont, d'après MM. Huchard et Fiessinger, les cas justiciables de la caféine lorsque la digitale aura échoué.

Dans certaines circonstances, rares d'ailleurs, où les troubles cardiaques s'aggravent d'une prostration profonde comme il arrive parfois chez le vieillard, on peut commencer le traitement par la caféine injectée à très faible dose; elle agit comme stimulant général, l'organisme se remonte et laisse ensuite à la digitale le temps d'opérer son action cardiaque.

Lorsqu'on aura décidé d'avoir recours à la caféine, à quelle dose ce médicament devra-t-il être administré? Si l'on consulte un formulaire thérapeutique quelconque, on y trouve que la caféine peut être employée jusqu'à la dose de 1 gr. 50 et même 2 grammes par 24 heures. M. Leblond, dans la thèse qu'il a soutenue en 1883, estime qu'il est inutile de dépasser 1 gr. 20, sans parler des

inconvenients et même des désastres que l'on peut avoir à enregistrer avec une telle dose de médicament. M. Leblond était du reste d'accord avec les cliniciens les plus éminents de son époque et M. Huchard, qui, un peu avant, avait été le promoteur des injections sous-cutanées de caféine, était lui aussi partisan des hautes doses; M. Jaccoud professait la même opinion.

Nous pensons que ces doses sont infiniment trop élevées et qu'on s'expose aux pires accidents en les employant dans la pratique courante. Les exemples suivants que M. le professeur Pouchet rapporte dans ses *Leçons de Pharmacodynamie* montrent que même sur un organisme sain des doses de caféine dépassant peu, en somme, les doses qui sont indiquées par les ouvrages classiques, peuvent donner lieu à des symptômes fort graves d'intoxication.

Le premier est signalé par Curchmann. Dans le but de faire réapparaître ses règles, une jeune femme de 27 ans fit infuser 250 grammes de café à peine torréfié dans 500 grammes d'eau, exprima fortement le résidu et avala en une seule fois cette quantité d'infusion. Après un quart d'heure, on vit débiter les accidents : agitation, subdélirium, impossibilité de conserver la position couchée, pâleur, angoisse, gémissements, crainte de mourir, sensation de constriction de la poitrine. Puis apparut le besoin de mouvement avec convulsions spasmodiques des mains et des membres rappelant la chorée. Bientôt la malade fut prise d'une dyspnée intense avec respiration courte et rapide. Une heure après l'ingestion, elle eut des nausées avec diarrhée et ténésme très violent; elle éprouvait des envies d'uriner tous les quarts d'heure environ, il y avait une strangurie intense; la quantité d'urine excrétée dépassa notablement la nor-

male. Les accidents disparurent seulement après quarante-huit heures, en même temps que les règles reparurent. En admettant que toute la caféine ait été dissoute dans l'infusion, la quantité ingérée s'élevait au plus à 2 grammes.

Dans un autre cas, rapporté par Max Cohn, un homme fort et vigoureux s'avisa de préparer, à 4 heures de l'après-midi, du café en faisant infuser 80 grammes de café dans 250 grammes d'eau. Deux heures après l'injection du liquide, il fut pris de vertige, de céphalée, de tremblements d'abord localisés aux pieds, puis bientôt généralisés; la face était rouge, vultueuse, le sujet était en proie à des palpitations angoissantes, à des nausées, à des vomissements; le visage était fortement coloré; le front couvert de sueur; les bruits du cœur étaient normaux; le pouls était à 100, très plein. La nuit fut fort agitée; le lendemain il avait de la courbature et du tremblement des mains.

Les phénomènes que nous venons de décrire peuvent acquérir une intensité considérable même avec des doses beaucoup plus faibles de café, comme le prouve l'exemple de cette jeune fille qui, n'ayant jusqu'alors jamais pris de café, en absorba une tasse ordinaire ne renfermant que l'infusion de 16 à 18 grammes de café. Une heure après, elle était prise de vertige, de pesanteur de tête, puis d'une céphalalgie intense, bientôt accompagnée de nausées et de vomissements. Elle éprouvait aussi un grand désir d'exécuter des mouvements, bien qu'elle fût dans l'impossibilité de se remuer; elle titubait, présentait du tremblement et du refroidissement des extrémités, bien que son front ruisselât de sueur. Pendant la nuit qui fut extrêmement agitée, elle eut huit mictions abondantes et le lendemain une diarrhée profuse avec

ténésme. Elle conserva une sensation de courbature et un malaise persistant pendant six jours et consistant surtout en palpitations avec arythmie, tremblement, éréthisme.

L'observation suivante est rapportée par M. Spillmann, de Nancy. On avait prescrit à une femme de soixante-cinq ans, chez laquelle on soupçonnait un cancer de l'estomac, un repas d'épreuve composé de 300 grammes d'infusion de thé avec 60 grammes de pain blanc. Le mari interprétant mal la prescription versa 300 grammes d'eau bouillante sur 300 grammes de thé et au bout d'un quart d'heure d'infusion la malade absorba ce breuvage qui était de couleur presque noire et très amère. Elle fut bientôt prise de tremblements avec petites secousses convulsives dans les membres ; elle éprouvait une grande sensation de faiblesse avec tendance syncopale, puis elle se mit à vomir d'une façon incoercible. La malade était très pâle et se plaignait d'une céphalée intense avec sensation de froid dans les membres. Quatre heures après, le pouls, jusqu'alors faible et assez rapide, devint petit, irrégulier, inégal ; en même temps il se ralentit et ne battit plus que quarante fois par minute. La température était tombée à 36°. Les urines, très peu abondantes, étaient foncées en couleur. Vers le soir, le pouls redevint régulier et la température remonta à 37°5. La malade passa une bonne nuit et n'éprouvait plus aucun malaise le lendemain matin.

Il existe à côté de ces faits un certain nombre d'intoxications déterminées par la caféine en nature. Voici un cas rapporté par Edward Liell. Il s'agit d'une femme de trente ans, très nerveuse, sujette aux migraines, à laquelle on avait prescrit de la caféine dans le but de remédier à des accès de migraine.

Elle absorba par erreur 90 centigrammes de caféine par la voie buccale, dans l'espace d'une heure et demie. A partir de la dernière prise, elle fut en proie à une agitation extrême, sans repos, accompagnée de vertige, de lassitude et d'angoisse précordiale, de délire de la parole, avec accélération du pouls et de la respiration. Elle éprouvait une impression de pulsation abdominale très gênante, du tremblement des membres et des spasmes du cou et de la nuque. Puis cette phase d'excitation fit place à une phase de dépression : les extrémités étaient froides, les mains et les jambes anesthésiées et parésiées; le pouls était descendu à 55. L'anesthésie et la parésie ne disparurent que le cinquième jour.

Lehmann rapporte un cas d'intoxication déterminé chez l'homme par l'ingestion de 0 gr. 50 de caféine. Les symptômes consistèrent en une hyperexcitabilité violente des systèmes vasculaire et nerveux; le pouls était fréquent, irrégulier, intermittent; le sujet ressentait de l'oppression thoracique, de la céphalalgie, des bourdonnements d'oreilles; il était en proie à des hallucinations, du délire, du priapisme, des spasmes vésicaux.

Frerichs absorba en une seule fois 1 gr. 50 de caféine. Il éprouva au bout de quinze minutes des phénomènes assez graves dont la symptomatologie reproduisait très sensiblement celles que nous venons d'indiquer.

Voici également trois observations dues à Zenetz, de Vienne, relatives à des cas d'intoxication mortels causés par la caféine. Dans les premiers cas, il s'agit d'une jeune femme qui, souffrant d'un léger malaise, absorba dans le courant de la nuit cinq cachets de 0 gr. 30 de citrate de caféine, un toutes les deux heures. A onze heures du matin, elle tomba sans connaissance. La respiration artificielle, les injections sous-cutanées d'éther, la saignée

parvinrent à la ranimer et deux heures après, elle était sur pied. Elle recommença alors à prendre de la caféine et après le dixième cachet elle s'entretenait avec son voisin, quand tout à coup elle poussa un cri et tomba morte.

A l'autopsie qui fut pratiquée le lendemain, on trouva le cœur contracté en systole; il se laissait difficilement entamer par le couteau, il était presque dans ce même état de rigidité que l'on trouve sur le muscle ayant subi l'action locale de la caféine.

Zenetz regarde comme une grosse erreur l'opinion courante qui considère la caféine comme un cardio-tonique précieux dans la pneumonie et sa deuxième observation se rapporte précisément à un jeune homme atteint de pneumonie avec pouls rapide et faible à qui le médecin dans le but de renforcer l'énergie cardiaque prescrivit la caféine à raison de 0 gr. 20 trois fois par jour. Le malade suivit la médication pendant deux jours et le troisième mourut subitement. L'autopsie démontra encore que le cœur était contracté jusqu'à disparition complète des cavités ventriculaires et comme dans le premier cas le couteau ne l'entamait que difficilement.

Cependant la dose de caféine employée, 0 gr. 60 par jour, n'avait rien d'exagéré, mais il est probable qu'il faut faire intervenir ici l'action particulièrement contracturante des doses répétées agissant sur un myocarde déjà profondément touché par les toxines du pneumocoque.

Enfin sa troisième observation est relative à une femme d'âge moyen et de forte corpulence atteinte de néphrite chronique avec œdème, ascite, hydrothorax double, avec urines albumineuses et contenant des cylindres. On lui prescrivit la caféine à la dose de 2 grammes dans 180 gram-

mes d'eau à prendre par cuillerée et toutes les deux heures.

Ce traitement amena une amélioration et on cessa la caféine. Mais bientôt l'état général redevint mauvais, l'œdème augmenta, le pouls s'affaiblit encore, la dyspepsie reparut.

On prescrivit de nouveau la caféine à même dose. Pendant un certain temps elle en prit semblablement cinq à six fois, lorsque le cœur tendait à fléchir.

Finalement, dans la dernière crise d'asthénie cardiaque qu'elle eut à subir, l'amélioration provoquée par la caféine fut très éphémère et le second jour du traitement la malade mourut. A l'autopsie, on trouva une néphrite parenchymateuse et le cœur fortement contracturé et résistant au couteau.

Chez les malades dont le myocarde est profondément dégénéré, les choses peuvent se passer autrement et au lieu d'un rétrécissement de l'aire de matité cardiaque qui devrait coïncider avec cette contraction du cœur en systole observée dans les autopsies relatées plus haut et due à l'action de la caféine, on trouve au contraire une surface de matité plus considérable avec rejet de la pointe en dehors, signes évidents de la dilatation cardiaque.

Cette constatation, en apparence contradictoire, trouve son explication dans le fait que la caféine portant son action exclusivement sur les fibres restées saines, la contracture de ces dernières n'aboutit pas nécessairement à une rétraction en masse de l'organe.

Contracturé ne veut pas dire contracté ; les fibres contracturées sont dans un état de rigidité qui diminue l'amplitude de leur contraction et la dilatation du cœur n'est nullement incompatible avec la contracture du myo-

carde, surtout si celui-ci est envahi par une sclérose plus ou moins avancée.

Dans les deux cas, du reste, que la contracture maintienne le cœur en contraction systolique ou qu'au contraire elle coexiste avec une dilatation de l'organe, le résultat physiologique est le même ; il consiste en une diminution du volume de l'ondée sanguine et du volume du poulx qui aboutit à l'abaissement de la tension artérielle.

M. le professeur Chantemesse professe à l'endroit de la caféine des opinions en tous points semblables à celles que nous émettons ici ; il a eu la bienveillance de nous communiquer quelques faits qu'il a pu relever dans sa pratique et qui l'ont suffisamment édifié sur les résultats que l'on peut attendre de l'administration de la caféine à hautes doses.

Appelé par un de ses collègues des hôpitaux pour injecter son sérum à une typhique, M. Chantemesse, après avoir examiné la malade, recommanda surtout de ne pas administrer de caféine. Le médecin du service, partisan convaincu de l'emploi de cette drogue, en fit injecter 1 gr. 50 dans les vingt-quatre heures ; le lendemain la malade était morte. M. Chantemesse exprima l'avis que la mort était due à une intoxication par la caféine et l'autopsie confirma son opinion ; car, au lieu du cœur mou et flasque que l'on rencontre habituellement dans la fièvre typhoïde, on trouva un cœur dur, rétracté, dont les cavités ventriculaires avaient disparu absolument comme dans les cas rapportés par Zenetz.

Le second fait est relatif à une malade de province, atteinte aussi de fièvre typhoïde, auprès de laquelle M. Chantemesse fut appelé en consultation. Ici encore, il déconseilla formellement la caféine ; mais le médecin

traitant, confiant dans les vertus de cette substance, en administra 1 gr. 50 dans les vingt-quatre heures. La malade mourut subitement le lendemain. L'autopsie n'a pas été pratiquée, mais il est très probable que l'on eût trouvé le cœur dans le même état que dans le cas précédent. Selon toute vraisemblance, la mort était due à une intoxication caféinique.

Nous espérons que ces exemples suffiront à convaincre des dangers qu'il y a à employer en thérapeutique les hautes doses de caféine et ce danger est totalement méconnu de la plupart des praticiens.

Dans quels cas, en effet, le médecin a-t-il recours à la caféine ? Il l'emploie toutes les fois qu'il veut combattre rapidement l'asthénie cardiaque, quelle que soit sa cause, et cela sans s'occuper de l'état du myocarde. Qu'arrive-t-il alors ? Si l'amélioration ne suit pas les premières injections, on en déduit facilement que la dose est insuffisante et on l'augmente : l'état du malade empire et la mort survient. On en conclut très aisément qu'il a succombé malgré la caféine, alors que c'est à l'administration intempestive de cette substance qu'il faudrait attribuer l'issue fatale.

De ceci il ressort que la caféine est un médicament qu'il ne faut pas employer à la légère et le malade auquel on l'administre doit être l'objet d'une surveillance aussi étroite que celle nécessitée par un traitement digitalique.

MM. Huchard et Fiessinger sont d'avis qu'il faut se borner aux petites doses et ils conseillent de ne pas dépasser 0 gr. 25 à 0 gr. 50 par vingt-quatre heures, rarement on devra atteindre 0 gr. 75. M. Thomas (de Genève) arrive aux mêmes conclusions. Nous pensons qu'en aucun cas on ne devra dépasser ces doses et même nous jugeons

prudent de ne jamais injecter en une seule fois 0 gr. 25 de caféine et de réduire de moitié dans la formule classique la quantité de caféine de façon que la seringue de Pravaz n'en contienne que 0 gr. 12 à 0 gr. 15.

Nous ne parlerons de la formule dosée à 0 gr. 40 de caféine par centimètre cube que pour la condamner; ce que nous avons dit précédemment concernant l'augmentation de l'action contracturante de la caféine par suite de la concentration moléculaire doit faire rayer cette formule de la thérapeutique.

L'étude des propriétés physiologiques de la théocine montre combien cette substance affecte rapidement le cœur, la pression sanguine s'abaisse et surtout l'accélération des pulsations et les secousses musculaires sont considérables. Lorsque ce médicament a fait son apparition en thérapeutique, un certain nombre de cliniciens ont tenté d'utiliser ses propriétés énergiquement diurétiques; mais presque tous y ont plus ou moins renoncé en France, en présence des dangers et même des inconvénients que son emploi entraîne.

Minkowski, qui a traité un certain nombre de malades par la théocine, constate que la diurèse est plus abondante et plus rapide qu'avec les autres diurétiques, agurine, théobromine; mais l'effet ne se prolonge pas: tel malade qui urinait 2.500 grammes avec la théocine, redescend le lendemain à 600 grammes si la médication est interrompue pour remonter à 4.450 grammes et à 5.200 grammes avec la reprise du médicament.

Minkowski dans deux cas a observé des vomissements. La dose administrée était de 0 gr. 30 à 0 gr. 50 par jour sous forme de poudre ou en dissolution dans du thé chaud.

Alkan et Arnheim ont vu aussi ces vomissements se

produire. Ils recommandent des doses quotidiennes de 0 gr. 60 à 0 gr. 90 à prendre en trois fois de deux heures en deux heures. Ils ont retiré de bons effets du médicament dans les hydropisies cardiaque, hépatique et dans certaines hydropisies rénales (néphrites intersticielles). Pour eux, la théocine est contre-indiquée dans les affections rénales aiguës, car elle augmenterait l'albuminurie.

Hundt se plaint aussi des effets secondaires que peut déterminer l'administration de la théocine : diarrhée abondante, céphalée, gastralgie.

MM. Combemale et Vasseur rapportent deux observations de malades qui ont eu à souffrir de ces effets secondaires de la théocine. La première est relative à un homme de 60 ans porteur d'une névrite périphérique subaiguë et d'origine alcoolique. Le malade présentait de la stase du cœur droit, avec congestion passive du poumon et dyspnée; on lui administrait depuis six jours 0 gr. 50 de théocine par jour, quand tout à coup il présenta des phénomènes d'oppression plus marqués; il fut pris de vertige avec cyanose, refroidissement des extrémités. Ces phénomènes se reproduisirent plusieurs jours de suite, même après cessation du médicament!

Le deuxième cas a trait à une femme de 57 ans à qui on administra deux cachets de 0 gr. 50 de théocine par jour; au bout de deux jours survint un violent mal de tête avec épistaxis, éblouissements, sueurs et divers autres signes de congestion encéphalique. On supprima la théocine et la congestion encéphalique cessa le lendemain.

Schmitt, de Nancy, est d'avis que la théocine entraîne facilement des troubles digestifs et détermine des accidents nerveux surtout chez les prédisposés. Il pense enfin

qu'un usage trop prolongé provoquerait des lésions de l'épithélium rénal, ce qui serait un gros inconvénient pour une substance diurétique.

Mais en dehors de cette action irritante causée par la théocine, il faut encore tenir compte de l'action qu'elle exerce sur le système nerveux et sur le myocarde, action qui la rend en tous points comparable à la caféine au point de vue des accidents cardiaques qu'elle peut provoquer. Malgré le faible temps depuis lequel la théocine est employée, on a déjà eu l'occasion de publier des accidents toxiques mortels relatifs à son emploi et il est important d'attirer l'attention sur ce fait.

C'est ainsi que Allard a rapporté deux cas de mort rapide consécutifs à l'administration de la théocine. Le premier se rapporte à un homme de 52 ans souffrant depuis longtemps d'une affection cardiaque et présentant tous les signes d'une stase circulatoire : ascite, œdème des jambes et du scrotum, albumine dans les urines. Son état fut amélioré par la digitale et le camphre, l'œdème diminue, la diurèse se rétablit et le poulx devint plein et régulier. On lui donna à quinze jours d'intervalle 0 gr. 30 de théocine. Le lendemain de la seconde prise, le malade fut pris subitement de convulsions épileptiformes avec déviation à gauche des globes oculaires, écume à la bouche ; ces convulsions durèrent cinq minutes et dix minutes plus tard la mort survint.

Le second cas a encore trait à un homme atteint d'insuffisance cardiaque. On lui administra à trois jours de distance, une fois 0 gr. 60 et une fois 0 gr. 90 de théocine. L'état général parut immédiatement s'améliorer, la quantité d'urine devint notable, l'œdème disparut en partie, les bruits du cœur étaient meilleurs. Mais dans la nuit du lendemain apparurent subitement

des convulsions épileptiformes, limitées d'abord au côté gauche du corps, mais gagnant bientôt le côté droit ; la respiration prit le rythme de Cheynes-Stokes ; le pouls devint imperceptible et le patient, après être resté deux heures sans connaissance, mourut malgré la saignée et les injections de sérum.

L'autopsie, pratiquée dans les deux cas, a révélé des lésions de sclérose cardiaque et rénale et une fois de l'œdème cérébral. Mais ce qui est particulièrement intéressant, c'est la présence de petites mais nombreuses hémorragies de la muqueuse gastrique.

Allard mentionne également deux cas de Schlessinger où des convulsions générales ont été observées, mais sans suites fatales. Allard, dans les expériences qu'il a faites sur les animaux, a pu constater ces mêmes phénomènes convulsifs, en même temps que la présence de ces hémorragies gastriques, ainsi que la tuméfaction trouble de certains organes : cœur et reins (canalicules urinaires).

Ces résultats cliniques confirment bien ce que nous avons énoncé à propos de l'action physiologique de la théocine. Elle se rapproche beaucoup de la caféine en tant que médicament toni-cardiaque en raison de son action sur les fibres musculaires ; par contre, elle est très voisine de la théobromine en raison de son action élective sur l'épithélium rénal, par un mécanisme identique à celle de cette dernière substance.

CHAPITRE II

CONCLUSIONS

1° L'action physiologique des diverses bases xanthiques, caféine, théocine, théobromine, montre que celles-ci exercent une action élective sur l'appareil musculaire et en particulier sur le myocarde ; de fortes doses de ces substances agissent comme toxique du myocarde, en provoquant des phénomènes de tétanisation et de contracture.

En conséquence, l'administration de caféine par voie d'injections hypodermiques est absolument contre-indiquée dans tous les cas où le myocarde est touché. Elle ne doit être employée dans les cardiopathies qu'à dose faible, c'est-à-dire à des doses de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 par jour ; la concentration des solutions ne doit pas dépasser 12 à 15 centigrammes de caféine par centimètre cube.

L'action toxique de la caféine sur le myocarde est souvent passée inaperçue et la mort des individus traités avec des doses de 1 gr. 50 et 2 grammes de caféine par jour a été le plus souvent attribuée à l'évolution normale de la maladie alors qu'elle aurait dû l'être à l'action contracturante et toxique de la caféine sur le myocarde.

2° La théocine, isomère de la théobromine, est un corps qui se rapproche beaucoup de la caféine au point de vue de son action toxique et contracturante sur le myocarde

ainsi que de son action sur le système nerveux central.

Par contre, son action diurétique la rapproche d'une façon très nette de la théobromine qui, elle, ne possède qu'une action cardiaque et une action nerveuse très faible.

En raison des phénomènes d'irritation qu'elle produit en raison de son action particulièrement offensive sur l'épithélium rénal, en raison enfin de son action toxique sur le cœur, la théocine doit être rejetée de la thérapeutique tout au moins dans la plupart des conditions où, elle est employée actuellement. Elle pourrait cependant, dans certains cas, être susceptible de rendre des services, mais il faudrait alors l'employer à des doses très faibles et surveiller avec une attention toute particulière les malades auxquels on en ordonne.

Vu :

Le Président de la Thèse,
G. POUCHET.

Vu :

Le Doyen,
M. DEBOVE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE]

Caféine

ANTEN. — Recherches sur l'action diurétique de la caféine et de la théobromine (*Archives internationales de pharmacodynamie*, Gand et Paris, 1901, VIII, 455-498).

BINZ. — Beitrag zur Toxicologie des Kaffeins (*Arch. f. exp. path. und pharmacologie*, Leipsig, XXVIII, 197-200).

BOCK. — Ueber die Wirkung des Kaffeins und des Theobromins auf das Herz. — Untersuchungen uber die Wirkung verschiedener Gifte auf das isorlith Ganglionthierherz (*Arch. exp. path. u. pharmacol.*, Leipsig, 1901, XLIII, 367-399).

CURCHMANN. — Des effets thérapeutiques de la caféine (*Soc. méd. de Hambourg*, 8 juillet 1886).

E. LIELL. — Empoisonnement par la caféine (*Revue des sciences médicales*, n° 27 (1886)).

HUCHARD et FIESSINGER. — Les injections sous-cutanées de caféine (*Journal des praticiens*, 1903, p. 601).

POUCHET. — *Traité de thérapeutique. Leçons de pharmacodynamie*, 4^e et 5^e série.

REICHERT. — The action of caffeine of the circulation (*Ther. Gaz. detroit*, (3), VI, 294-302).

VINCI. — Action de la caféine sur la pression sanguine (*A. I. B.*, XXIV, 482-484).

FRANCK und WEINLAND. — Die Wirkung des Kaffeins auf den Herzmuskel (Sitzungsb. der Gesellsch. f. morphol. u. physiolog. im Munschen, 1899, XV, 1900, 154-160).

LEBLOND. — Etude physiologique et thérapeutique de la caféine (*Thèse de Paris*, 1883).

THOMAS. — Etude sur l'action cardio-vasculaire de quelques

dérivés de la xanthine (*Bulletin médical de la Suisse romande*, novembre 1904).

ZENETZ. — Des dangers de la caféine (*Wiener med. Woch.*, 9 novembre 1899).

Théocine

ALLARD. — Ueber Theocin-Vergiftung (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, LXXX, p. 510).

ALKAN et ARNHEIM. — Erfahrungen über Theocin (*Therap. Monatshefte*, janvier 1904).

COMBEMALE et VASSEUR. — Réflexions cliniques sur le nouveau diurétique. La théocine (*Echo med. du Nord*, 34, 1903).

THOMAS. — (*Loc. cit.*)

GARNIER. — (*Rev. med. de l'Est*, 1903, p. 562.)

POUCHET et CHEVALIER. — (*Loc. cit.*)

THIEGER. — Theocin als Diureticum (*Münch. med. Wochenschrift*, 1903, 1295).

HUNDT. — Beiträge zur diuret. Wirk. des Theocin (*Therap. Monatshefte*, 1904, 190).

MINKOWSKI. — Ueber Theocin als Diureticum (*Therapie des Gegenwart*, 1902).